

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

N° 84

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Agnès ZIRNHELD - RICKLIN

NÉE LE 23 NOVEMBRE 1939 A BLOIS

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU SYNDROME
DE WISSLER-FANCONI

Président : J. STAHL - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

N° 84

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Agnès ZIRNHELD-RICKLIN

NÉE LE 23 NOVEMBRE 1939 A BLOIS

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU SYNDROME
DE WISSLER-FANCONI

Président : J. STAHL - Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41553615_0031

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen
Doyens Honoraires

Assesseur

MM. CLAVERT Jean
CALLOT Jacques
FONTAINE René
CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expéri- mentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
N.....	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N.....	Hydrologie
N.....	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Matern)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médica
KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatolo
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

MAURER Charles
Mme. MAYER Simone
PHILIPPE Emile
ROEGEL Emile
ROHMER Albert
SACREZ André
SCHAFF Georges
SCHNEEGANS Ernest
SCHVINGT Eugène
SIBILLY Abel
VERGNES René
VINCENDON Guy
VOEGLIN Raymond
WACKENHEIM Auguste

Clinique Médicale B
Hématologie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Ptisiologie
Institut de Puériculture
Clinique Médicale A
Physiologie
Pédiatrie et Puériculture
Clinique Chirurgicale B
Clinique Chirurgicale A
Physique Biologique
Chimie Biologique
Clinique Médicale A
Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
Electro-Radiologie
Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
Clinique Médicale A
Pédiatrie et Puériculture

WALTER Jean-Pierre
WARTER Pierre

WEILL Jean-Pierre
WILLARD Daniel

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre

Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul	MM. KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. Le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max	MM. ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHILD Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les imputer.

S E R M E N T D' H I P P O C R A T E

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

A M O N M A R I

A M E S P A R E N T S

A Monsieur le Professeur E. SCHNEEGANS,

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. STAHL

Aux membres de notre Jury

Monsieur le Professeur Agrégé H. JAHN

Monsieur le Professeur Agrégé A. ROHMER

Maitre de Conférences.

Notre reconnaissance.

Nous remercions tout particulièrement le
Docteur A. MASSON qui a eu la bienveillance de nous
guider dans l'accomplissement de cet ouvrage.

INTRODUCTION.

En 1943 WISSLER, en se basant sur six observations définit un état morbide particulier qu'il nomme "Subsepsis hyperergica". Il fait remarquer qu'"à côté de la sepsis avec bactériémie il y a des maladies qui ressemblent cliniquement à celle-ci mais dont les réactions de défense de l'organisme sont bien plus importantes". N'ayant jamais pu trouver de germes dans l'organisme WISSLER pense qu'il s'agit d'une septicémie a minima et préfère employer le terme de "Subsepsis".

Sous le nom de "Subsepsis hyperergica" il désigne une maladie caractérisée par une fièvre prolongée et le plus souvent intermittente, par un exanthème fugace récidivant, ainsi que des arthralgies passagères et une leucocytose neutrophile.

En 1946 FANCONI observe un nouveau cas qu'il dénomme "Subsepsis allergica", le terme "allergica" indiquant la particularité des réactions accompagnées d'exanthème et d'arthralgies fugaces.

Depuis lors différents auteurs ont proposé des dénominations variées. DENYS suggère l'appellation de "Pseudosepsis" faisant remarquer que l'aspect clinique est voisin de celui d'une infection malgré la constante négativité des hémocultures et l'action pratiquement nulle des antibiotiques. WISSLER relève chez ROSSLE le terme de "Pathergie" qui fait ressortir la nature allergique du processus, chez HOMMA celui de "Fébris allergica subacuata", chez HEGGLIN celui de "Fébris periodica hyperergica". Mais la plupart des auteurs préfèrent parler de syndrome de WISSLER-FANCONI.

Nous adopterons ici les termes de syndrome de WISSLER ou de syndrome de WISSLER-FANCONI, de Subsepsis ou de Subsepsis allergica comme le font actuellement la majorité des auteurs dont WISSLER lui-même.

C'est en 1948 que FONTAN et VERGER décrivent un premier cas en France, en 1950 D'OELNITZ, FABRE et GIOVANNI, en 1952 BERNHEIM présentent trois observations et concluent par une discussion étiopathogénique.

A l'étranger on cite les cas de KEMP (1947, RONDINI (1952), TOSCANO (1953), GARBY en Suède (1954), KUSTER et POTHMANN, KOLB (1954), DENYS (1955).

CAUSSADE et coll. décrit en 1956 un cas remarquable par ses manifestations cutanées.

En 1958 WISSLER compte 57 observations publiées dont 18 personnelles.

En 1961 BRETTE et ses collaborateurs observent un cas de subsepsis allergica chez l'adulte. En 1961 également, GIROUD cite le cas de deux jumeaux univitellins de 20 ans sujets à l'affection depuis l'âge de deux ans.

En 1965 WISSLER a connaissance de 64 cas en dehors de ses 25 cas personnels. Il reprend l'étude de l'affection décrite par lui en 1944 puis en 1958, en précise le symptomatologie et l'évolution, les modalités du traitement : échec des antibiotiques, action nette de la prednisone et de la dexamétasone parmi les corticoïdes.

Nous vous présentons ici trois observations : les deux premières ont une symptomatologie assez complète, le troisième cas ne répond pas exactement aux critères exigés par WISSLER. Dans les trois cas divers antibiotiques se sont toujours avérés inefficaces; la fièvre a toujours cédé aux corticoïdes.

Nous vous proposons par la suite de réunir dans différents tableaux les cas que nous avons relevés dans les différentes publications; ces tableaux présentent les caractères particuliers

de chaque observation.

Nous ferons ensuite un rappel de la description clinique de la maladie pour conclure et nous exposerons sa pathogénie, son entité nosologique et son traitement.

CAS N° 1.

Notre première observation est celle d'une petite fille Françoise P... qui, depuis deux ans présente des poussées de fièvre avec arthralgies et éruptions. Cette affection a commencé en Mai 1966 alors que l'enfant était âgée de 5 ans.

A ce moment là, à la suite d'une plaie infectée du genou, l'enfant a présenté des arthralgies discrètes et passagères, puis un grand tableau infectieux.

Elle est hospitalisée à NANCY où on constate une péricardite : frottement péricardique et aplatissement de l'onde T à l'électrocardiogramme. Ces signes disparaissent rapidement. La fièvre reste élevée. L'évolution de la maladie est troublée par un épisode de collapsus avec température à 41°, exanthème généralisé et purpura. L'enfant est restée semi-comateuse pendant plusieurs jours. On a supposé que cet incident était dû à la pénicilline.

Il existait un syndrome inflammatoire net : les antistreptolysines étaient à 500 unités/cm³, la vitesse de sédimentation oscillait entre 15/65 et 100/120, le fibrinogène était entre 3 et 4 g. pour 1.000, la C réactive protéine à deux croix, l'hémoculture négative. On n'a pas trouvé de cellules de Hargraves, l'électrophorèse du sérum était normale.

Les corticoïdes ont amené rapidement l'apyrexie.

Malgré un taux d'antistreptolysines modérément élevé on s'est arrêté au diagnostic de maladie de Still.

De retour chez elle l'enfant fait plusieurs poussées de fièvre qui cèdent aux corticoïdes.

Le 6 Février 1967 l'enfant est hospitalisé à l'Institut de Puériculture pour une nouvelle poussée fébrile avec exanthème de type morbilliforme.

La température est élevée, allant le soir jusqu'à 40°, avec rémission matinale. On observe des crises de sudation nocturne.

Le 10 Février 1967 on constate une petite tuméfaction de l'extenseur des doigts, la flexion est normale. On remarque une ébauche de tumeur dorsale du carpe à gauche uniquement. Le lendemain la tumeur dorsale du carpe est nette avec douleur et limitation des mouvements de l'extension du poignet et des doigts.

Les amygdales sont volumineuses et cryptiques, les adénopathies rares et banales.

On note un souffle systolique au foyer aortique, celui-ci n'irradie pas.

La vitesse de sédimentation est de 81/125, les antistreptolysines de 50 u/cm³, la C réactive protéine est à deux croix, le fibrinogène à 5,8 g. pour 1.000, les alpha2 globulines à 18%.

La leucocytose est de 20.700 GB/mm³ avec polynucléose neutrophile à 91%.

L'hémoculture est négative.

L'examen des urines montre des traces d'albumine.

A la radiographie il n'existe aucune anomalie osseuse.

A ce moment l'enfant présente une éruption à type d'érythème marginé, au niveau du tronc.

La prednisone à doses faibles ne modifie pas l'évolution mais la bétamétasone à la dose de 0,2 mg. par kg. et par jour entraîne l'apyrexie en 10 jours, la tumeur dorsale du carpe rétrocede lentement.

L'enfant quitte le service le 17 Mars 1967 : à ce moment la vitesse de sédimentation est de 63/98, la C réactive protéine a une croix, les antistreptolysines de 80 u/cm³, le fibrinogène à 5,6 g%.

En Octobre 1967 la malade est revue en ambulant. Il persiste une très discrète tuméfaction du poignet gauche sans aucune limitation de mouvement.

Une amygdalectomie, sous couvert de corticoïdes, est faite et est bien supportée.

Un examen histologique des pièces d'exérèse de l'amygdale a été fait : "Il s'agit d'une augmentation du nombre et du volume des follicules lymphoïdes. Les cryptes amygdaliennes sont riches en cellules épithéliales desquamées, de leucocytes et de débris amorphes. En conclusion : amygdalite chronique".

La malade est revue en Mars 1968; elle est sujette à quelques douleurs dans les jambes et dans les genoux.

Les examens biologiques montrent : une leucocytose à 18.500 GB/mm³ avec 82% de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation est de 45/81 et le fibrinogène de 4,48 g%.

L'examen radiologique des poignets n'a pas montré d'image anormale, l'âge osseux correspond à l'âge chronologique. Il n'y a pas d'aspect anormal des chevilles et des pieds : le noyau calcanéen est déjà présent des deux côtés.

On prescrit un traitement à l'hydroxychloroquine de 3 fois 1/2 comprimé à 200 mg. par jour pendant trois semaines, et 4 comprimés de 0,250 g. de phénéthiicilline par 24 heures.

CAS N° 2.

Notre deuxième observation est celle d'un petit garçon de 8 ans. Pendant plusieurs mois l'enfant a présenté une polyarthrite fébrile avec atteinte profonde de l'état général. La sensibilité de l'affection aux corticoïdes était particulièrement nette.

En Mai 1967 Francis G... est hospitalisé à l'Institut de Puériculture de Strasbourg pour un syndrome infectieux sévère avec polyarthralgies.

Dans ses antécédents familiaux on remarque qu'un de ses frères âgé de 5 ans a fait une crise de douleurs articulaires.

Dans ses antécédents personnels on retient, au dire de sa famille, des polyarthralgies avec impotence fonctionnelle qui seraient survenues un an avant l'hospitalisation et auraient duré 8 jours.

En Mars 1967 l'enfant fait un syndrome infectieux avec arthralgies importantes. Il est hospitalisé à l'hôpital de Frey, un mois plus tard :

- l'état général est très touché
- la fièvre est à 39°
- les douleurs articulaires sont vives et diffuses
- un souffle systolique est perçu au 2ème espace intercostal gauche
- la leucocytose est de 6.150 GB/mm³ avec 73% de polynucléaires
- la vitesse de sédimentation de 90/125
- les antistreptolysines à 400 u/cm³
- l'enfant est anémique : 3.000.000 GR et 48% d'HB.

On pose le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et on prescrit 1.000.000 u de pénicilline G et 30 mg. de prednisone par jour.

Aucune amélioration n'est constatée; un mois après l'état de l'enfant est toujours précaire, l'amaigrissement est important, la température oscille entre 38° et 40°.

Le tableau clinique est complété par une éruption morbilliforme généralisée.

L'enfant entre au service le 8 Mai 1967.

Son état est inquiétant : il est grabataire, hyperfébrile, il semble beaucoup souffrir, ne répond pas aux questions. Les articulations sont globuleuses, ceci est d'autant plus net que l'amyotrophie est importante. La gorge est rouge, la langue saburrale. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Il y a un léger épanchement pleural droit, le souffle systolique est toujours présent. Les mains sont sèches, la peau est épaisse, l'éminence thénar est atrophiée.

Les différents examens montrent :

- une vitesse de sédimentation de 86/120
- une leucocytose à 15.000 GB/mm³
- une anémie toujours marquée : 3.000.000 GB et 48% d'HB
- une hypoprotidémie à 47%
- des alpha-2 globulines à 21%
- des gamma globulines à 6,7%
- la C réactive protéine est à neuf croix
- le fibrinogène 3,92 g%
- les antistreptolysines à 200 u/cm³
- les tests de Waaler-Rose et du latex sont négatifs.

On constate cependant :

- un bon état cardio-vasculaire malgré le souffle systolique,
- une tension artérielle à 120/65
- un bon fonctionnement hépatique
- la négativité des tests tuberculiniques
- l'absence de lésions neurologiques et ophtalmologiques
- l'intégrité ostéo-articulaire sur les clichés radiologiques.

On a fait une biopsie du deltoïde : la structure histologique du muscle était normale.

L'examen de la moëlle osseuse n'a présenté aucun caractère pathologique. On n'a pas trouvé de cellules de Hargraves.

On s'arrête au diagnostic de polyarthrite juvénile.

Dès son admission à l'Institut de Puériculture, l'enfant reçoit quotidiennement par voie intra-veineuse 8 puis 10 millions d'unités de pénicilline associés à 2 g. d'hémisuccinate de chloramphénicol, et du salicylate de soude à doses filées.

Le 27 Mai apparaît une éruption eczématiforme prédominant à l'abdomen, plus marquée dans la région péri-ombilicale, importante à la face interne des membres supérieurs et aux membres inférieurs.

On prescrit de la prednisone à raison de 2 mg. par kg. et par jour. La fièvre diminue et l'état général s'améliore.

Quatre jours plus tard on constate un oedème des bourses, celui-ci régresse dès le lendemain. Le foie dépasse le rebord costal de 4 travers de doigts.

Le 7 Juin 1967, après 13 jours de traitement une perforation pylorique, due vraisemblablement à la prednisone nécessite une intervention chirurgicale. A cette occasion on a pu cons-

tater la corticosensibilité de la maladie car, si les suites opératoires sont simples, la polyarthrite va récidiver. Après l'opération, les larges oscillations thermiques et les phénomènes douloureux articulaires reprennent.

Les anomalies biologiques sont à nouveau très importantes : la vitesse de sédimentation est de 105/135, la leucocytose de 10.000 GB/mm³, la C réactive protéine à cinq croix.

Le 12 Juillet on prescrit à l'enfant de l'hydroxychloroquine à la dose de 3 comprimés à 200 mg. par jour.

Le 14 Juillet 1967, alors qu'il est en pleine poussée, l'enfant est repris par ses parents. Il est toutefois suivi et traité à domicile par de la pénicilline pendant 12 jours et de l'hydroxychloroquine. La guérison apparente est obtenue en 6 semaines.

En Octobre 1967 : cliniquement et biologiquement tout est normal. Il n'y a plus d'hépatomégalie, la température est normale, l'enfant a repris 5 kg. Seule la vitesse de sédimentation reste élevée.

L'enfant est toujours traité par l'hydroxychloroquine.

Le 29 Janvier 1968, nous avons eu des nouvelles de l'enfant par son médecin traitant : il est en bon état général, la vitesse de sédimentation est de 30/60, les globules rouges de 3.700.000/mm³, la leucocytose de 12.800 GB/mm³.

CAS N° 3.

Notre troisième observation ne répond pas parfaitement aux critères exigés par WISSLER.

Depuis 1960 notre malade est sujet à des poussées fébriles accompagnées de polynucléose neutrophile nette. Mais à aucun moment de l'évolution nous n'avons observé d'éruptions. Pendant le dernier accès seulement, nous avons noté des manifestations articulaires. Cette affection s'est avérée sensible au traitement par les corticoïdes et les anti-paludéens; elle semble rentrer dans le cadre des collgénoses et son évolution ultérieure en précisera peut-être le diagnostic.

Le 25 Novembre 1960, à l'âge de 5 ans $\frac{1}{2}$, l'enfant Bernard S... est hospitalisé pour la première fois à l'Institut de Puériculture de Strasbourg.

Un mois auparavant on a pratiqué l'incision d'un petit abcès de la nuque.

Quinze jours après cette incision une poussée de fièvre commence, elle dure encore lors de l'entrée de l'enfant dans le service.

A l'examen on trouve une hépatosplénomégalie, un souffle systolique, les antistreptolysines sont à 625 u/cm^3 , le fibrinogène à 9,44 g%, les alpha-2 globulines à 9,8% et les gamma globulines à 24,2%. Le frottis de gorge montre du streptocoque verdissant, la percut est négative. On note à l'électrocardiogramme des signes de légère prédominance ventriculaire gauche.

Un traitement anti-infectieux est institué : tifomycine 5 fois 0,25 g. par jour, carbomycine un comprimé $\frac{1}{2}$ à 0,25 g. et des aérosols à l'aurémycine pendant 3 semaines. Puis on remplace

ces antibiotiques par de la pénicilline à raison de 2 fois 4.000.000 d'unités par jour pendant 10 jours. Malgré tout la fièvre reste élevée et oscillante. On passe alors à la pénicilline V : 6 injections de 1.000.000 u par jour et, au bout de trois semaines, comme la température et le taux du fibrinogène ne baissent pas on donne 2 fois 5 mg. de prednisone par jour.

Le 15 Janvier 1961 la vitesse de sédimentation est de 11/29, la fièvre a baissé, la température oscille entre 37°5 et 38°.

Mais le 30 Janvier l'enfant fait une poussée de fièvre à 39°2 en rapport avec une amygdalite que l'on traite par de la tifomycine et de l'érythromycine. La température se normalise dans la semaine qui suit.

On fait alors un bilan :

- la vitesse de sédimentation est de 5/11
- les antistreptolysines de 250 u/cm³
- le fibrinogène de 3,8 g/o
- les alpha-2 globulines sont normales, seules les gamma globulines restent un peu élevées.

L'enfant est en bon état général, quoique un peu maigre, le souffle systolique reste inchangé.

On continue la prednisone à la dose de 10 mg. tous les 4 jours, 1.200.000 u d'extencilline tous les 4 à 5 jours et 1,5 g d'aspirine par jour.

A la suite de cette première hospitalisation, on retiendrait que la prednisone n'a été prescrite que parce que la température ne baissait pas et que le taux du fibrinogène restait élevé.

Il n'y a eu ni éruption, ni signes articulaires.

Le syndrome infectieux et le taux élevé des antistreptolysines ont amené à poser le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

L'enfant sort de la clinique et poursuit chez lui un traitement à la prednisone pendant 8 jours.

Le 18 Août 1962.

L'enfant fait à nouveau une poussée de fièvre à 39°. On prescrit de la terramycine.

Deux à trois jours après apparaissent des douleurs abdominales, puis de la diarrhée et de la toux.

A l'admission le 1er Septembre 1962, on trouve une contracture de l'hypochondre droit, la douleur est augmentée à la palpation et à la toux. La vitesse de sédimentation est de 52/82, le sérodiagnostic est négatif, le fibrinogène est à 8,3 g%.

Le chirurgien estime qu'il n'est pas nécessaire d'intervenir. On prescrit de la tifomycine.

Dix jours après l'admission alors que la température est devenue normale, comme la vitesse de sédimentation est toujours élevée on donne de la triamcinolone à raison de 40 mg. par jour pendant 9 jours.

Au départ la vitesse de sédimentation est de 6/13.

Le 5 Novembre 1965 l'enfant est à nouveau hospitalisé.

Il est fébrile : température à 39°, la leucocytose est de 19.300 GB/mm³ avec 73% de polynucléaires, la vitesse de sédimentation de 69/96, le fibrinogène de 10 g%, les antistreptolysines sont à 400 u/cm³, la C. réactive protéine à trois croix. L'hémoculture est négative; l'électrocardiogramme montre un axe gauche du coeur.

Après quelques jours de traitement par la prednisone à la dose de 60 mg. par jour, la température de l'enfant baisse. elle est de 37° le matin, 37°6 le soir, la vitesse de sédimentation passe à 4/12 et le fibrinogène n'est plus que de 1,96 g%.

On diminue progressivement la prednisone à 45 mg. puis à 25 mg. par jour.

Le 18 Décembre 1965 on observe une poussée fébrile à 39°2 avec céphalées et abattement. Le frottis de gorge montre des cocci Gram + et - , de rares colonies de neisséria, du streptococque verdissant. Le lendemain, après une désinfection de la gorge la fièvre tombe.

Mais le 28 Décembre la température remonte à 40°. La vitesse de sédimentation est de 46/70. On augmente aussitôt les doses de prednisone à 70 mg. par jour, la fièvre tombe à nouveau. La vitesse de sédimentation se normalise lentement et, le 24 Janvier 1966 elle est de 3/8. La C réactive protéine est négative, le fibrinogène est de 1,96 g%.

On diminue la prednisone de 5 mg. tous les 15 jours, l'enfant va bien. Au moment du départ il est afébrile, il a une vitesse de sédimentation à 5/15. Il continue le traitement par la prednisone à doses décroissantes et pendant quelques jours à domicile.

Le 7 Juin 1967, l'enfant est hospitalisé pour la quatrième fois.

Depuis 8 jours il est asthénique, maigrit et tousse, depuis 5 jours la fièvre est à 39°-40°. Il reçoit 1.200.000 u d'extencilline.

Pendant une semaine la fièvre persiste, elle oscille entre 37° - 37°5 le matin, 39° le soir. On commence un traitement à la prednisone à la dose de 15 mg. pendant deux jours puis 25 mg. le résultat est net : la température est normale en 5 jours mais la vitesse de sédimentation est encore de 49/81, la leucocytose de 11.300 GB/mm³ avec 85% de polynucléaires neutrophiles, la C réactive protéine est à trois croix.

Le 6 Juillet 1967 comme l'enfant ressent une douleur articulaire au niveau de l'épaule gauche, on augmente les doses de prednisone à 25 puis à 30 puis à 45 mg. par jour. On observe alors un syndrome de Cushing avec fièvre à 39° et tention artérielle de 165/105. On diminue aussitôt la prednisone.

Le 25 Août la vitesse de sédimentation est de 5/8, mais le 8 Septembre quand on atteint la dose de 10 mg. de prednisone par jour la vitesse de sédimentation remonte d'abord à 25/50 puis à 47/80, la température oscille entre 37°5 et 37°8. On repasse à 50 mg. de prednisone par jour et le 4 Octobre la vitesse de sédimentation est à une valeur normale, la leucocytose est de 10.700 GB/mm³ avec 72% de polynucléaires.

Quand on diminue la prednisone et que l'on atteint des doses de 25 mg. par jour, la vitesse de sédimentation remonte aussitôt.

On introduit dans le traitement de l'hydroxychloroquine à la dose de 3 comprimés à 200 mg. par jour et on obtient de bons résultats. On arrête progressivement la prednisone.

L'enfant est traité par l'hydroxychloroquine jusqu'en Décembre 1967 date à laquelle il sort de la clinique. Il est en bon état général, afébrile, il a une vitesse de sédimentation à 10/26, la C réactive protéine est négative.

Pendant la dernière hospitalisation de l'enfant divers examens ont été faits :

- l'exploration de la médullo-surrénale qui n'a rien décélé d'anormal
- la biopsie de la peau a montré une fibrose du derme
- il n'y avait pas de cellules de Hargraves.

Nous avons résumé par deux tableaux l'essentiel des données cliniques et biologiques concernant nos malades.

		Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3
	Fièvre	+++	+++	++
	Arthralgies ou Tuméfactions articulaires	++	+++	+
	Exanthèmes	++	o	o
	Leucocytose	20.700	15.000	17.800 GB/mm ³
	Polynucléose	91%	78%	90%
	Age	5 ans	9 ans	6 ans $\frac{1}{2}$
	Traumatisme	+	o	o
	Infection cutanée	o	o	abcès
	Infection ORL	amygdalite	amygdalite	amygdalite
	Péricardite	+	o	o
	Pleurésie	o	+	o
	Adénopathies	o	o	o
	Splénomégalie	o	+	o
	Purpura	+	o	o
	Hépatomégalie	o	+	o
	Atteinte cardiaque	o	o	?
	Streptocoque hémolytique	o	o	o
	Hémocultures	o	o	o

		Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3
	V S (maximale)	81/125	105/135	72/93
	A S L o "	500 u	400 u	625 u
	Fibrine	5,88	4,90	9,44
	C R P	+++++++	+++++++	+++
	Gammaglobulines	N	N	N
	Alpha-2 globulines	augmentées	augmentées	augmentées
	Gamma-M globulines	diminuées	augmentées	diminuées
	Anémie	+	+	+
	Réaction du latex	o	o	o
	Réaction de Waaler-Rose	o	o	o
	Muscles		N	N
	Peau		N	N
	Medullogramme		N	N
RAPEUTIQUE	Antibiotiques	o	o	o
	Corticoïdes	+	+	+
	Antipaludéens	+	+	+
TIONS		Collapsus cardio-vasculaire	Perforation d'ulcère	Hypercortisisme
		Pénicilline	Pylorique	H.T.A.

Nous avons réuni ici les différentes observations que nous avons relevées dans la littérature. Nous n'avons pas fait figurer les signes cardinaux du syndrome de WISSLER-FANCONI (fièvre, exanthèmes, arthralgies, polynucléose neutrophile) dans ces tableaux.

Les cas de FORTE, CARINI, SCHIAVINI et TOSCANO, GAVINI et ARENA ont été rapportés par DIGILIO.

Malade	Age	de la maladie	rhino-pharyngées	laboratoire	niques associés et complications	Salicylate Pyramidon Nirvanol	Exitus Intoxication au nirvanol	Autopsie
1. WISSLER 1943	1. 2 ans 8 mois	3 mois $\frac{1}{2}$	+	Staphyloco- que dans un abcès de la paroi abdo- minale	S.S. Péricardite Pneumonie terminale			
	2. 3 ans $\frac{1}{4}$	4 mois	+	Takata-Ara positif	S.S. hépatospléno- mégalie	Pyramidon salicylate	Guérison	1 an
	3. 9 ans	3 mois	Parulis			Pyramidon Salicylate Sulfamides Transfu- sions	Guérison	20 ans
	4. 10 ans	3 mois	Otite	Macrophages contenant des coques	Néphrite aiguë hémolytique	Sulfamides Transfu- sions	Guérison	2 ans
	5. 8 ans	2 mois		A l'ECG onde T aplatie	S.S. Extrasystoles Rate palpable	Sulfamides Salicylate Transfu- sions	Guérison	3 ans S.S. persis- te

Auteur	Age	Durée de la maladie	Affections rhino-pharyngées	Examen de laboratoire	Signes cliniques associés et complications	Traitement	Evolution	Con-trôle
1. WISSLER	6. 1 an 3mois	10 mois		Cuti très positive Opacité floue dans les deux champs pulmonaires	Forte bronchite Aspect scrofuloux du visage acrocyanose		Guérison	8 mois
2. FANCONI 1946	6 ans 1/2	2 ans	Angine pseudo-diphthérique	Streptocoque non hémolytique dans le pharynx et dans la racine d'une dent		Vaccin streptococcique avec bon résultat	Guérison	-
3. WISSLER 1947	9 ans	4 mois			Mélaena		Toujours douloureux passagères des articulations	11 ans
4. KEMP 1947	12 ans	8 mois	-		Anémie grave S.S. Ictère Albuminurie	Sulfamides Pyramidon sans effet	Guérison	2 mois

	de la	Rhino-	lacratoire	liques	associés et complications		
	mala-	pharyngées					trôle
	die						
5. FONTAN et VERGER 1948	6 ans: $\frac{1}{2}$	3 ans			Anémie 3.140.000 GR.	Salicylate sans effet	Guérison 2 mois
6. D'OEL- NITZ et coll: 1950	9 ans: 10 mois		Intradermo- réaction à la toxine staphylococ- ciue posi- tive		Salicylate Phénèrgan	Guérison	5 mois
7. WISSLER: 1951	2 ans: $\frac{1}{4}$	2 ans: 2 mois	Eosinophile 5%	Grippe		Pénicilline: streptom- cine sans effet	P.C.E.
8. BERN- HEIM et coll: 1952	12 ans: 20 jrs.	20 jrs.		Céphalées		Salicylate	Guérison 9 mois
	12 ans: 3 mois: 20 jrs.		Légère albu- mine			Gentisate de soude pénicilline:	Guérison 6 mois
	7 ans:	3 se- maines:	Streptocoque: hémolytique dans la gor- ge	Enanthème de toute la mu- queuse buccale: et des genci- ves		Antihista- miniques	Guérison --

		de la	rhino-	laboratoires:	niques	associés et	complications		trôle
9.	RONDI- NI	7 ans	1 an $\frac{1}{2}$					Antibioti- ques et Salicylate sans effet	Guérison
10.	TOSCANO 1953	5 ans	11 mois		A.S.L. : 3 833 u/cm ³	Bronchopneu- monie		Antibioti- ques Cortisone	
11.	GARBY 1953	8 ans	4 ans		A.S.L. : 3 1.000 u/cm ³	Péricardite Pleurésie bilatérale		Pénicilline:	Arthrite rhumatoïde:
		2 ans	6 ans		A.S.L. : 3 200 u/cm ³	Pneumonie			Guérison
		4 ans 8 mois	1 mois	+	A.S.L. 100 u/cm ³	Pleurésie bilatérale		Terramycine: A.C.T.H.	Guérison
12.	KUSTER et POTH- MANN 1954	2 ans 3 mois	1 an	Angine initiale		Péricardite Pleurésie bilatérale Anémie Réaction hémolytique avec hémoglobinurie après transfu- sion		Pyramidon A.C.T.H. Transfu- sions	Guérison

	de la : maladie	pharyngées	laryngite	associés et complications		
13. KOLBL 1954	8 ans	3 ans	Angine initiale	Coombs : +	Anémie Erythroblastopénie aiguë Leucopénie Thrombocytopénie	
14. MONNET et coll. 1954	5 ans	5 mois		Légère albuminurie Cylindres granuleux et leucocytes dans l'urine	Anémie : 3.000.000 GR. Néphrite	Salicylate A.C.T.H. sans effet
	10 ans	2 ans		Glycosurie Dans les deux cas myelogramme avec réaction granocytaire	Néphrite Adénopathies Épanchement pleural	Irgapyrine effet positif
15. GAVINI et ARENA 1954	5 ans	11 mois			Subictère	Antibiotiques A.C.T.H. sans effet
						Guérison
						Guérison

	de la	rhino-	laboratoire	niques	trôle
	mal-	pharyngées		associés et	
	die			complications	
16. DENYS 1955	4 ans : 14 mois :	+		Pleurésie purulente Anémie : 1.500.000 GR.	A.C.T.H. Maladie de STILL 6 ans
	2 ans : 6 ans :			Hépatite Néphrite	Bon effet de la cortisone Améliora- tion
17. GRIS- LAIN et coll. 1955	7 ans : 3 ans : 8 mois :			Anémie : 2.900.000 GR.	A.C.T.H. bon effet de la cortisone Guérison 1 an $\frac{1}{2}$
18. FORTE 1955	11 ans : 3 mois :		A.S.L. : 3 500 u/cm ³		A.C.T.H. Bon effet des anti- biotiques Guérison
19. BALLO- WITZ	7 ans : 3 ans :		Hypersensi- bilité à la tuberculine : Adénopathies : t b c	Anémie : 3.900.000 GR.	Désensibi- lisation avec des quantités croissantes de tubercu- line Guérison

	AGE	maladie	pharyngées	associés et complications		Guérison	
0. CAUSSADE et coll. 1956	6 ans 1/2	8 mois	+	A.S.L. : 800 à 1.600 u/cm ³ Fibrinogène 9,9 g ^o /100 Biopsie de la peau Nécrose Fibrinoïde	Syndrome de Raynaud	Pénicilline Streptomycine Cortisone Gentisate de soude	15 mois
1. MAGGIONI et SEGANTI 1956	11 ans 9 mois	1 mois 1/2	+			Cortisone Pyramidon	8 ans
2. CORCOS et HEURTE-MATTE 1956	13 ans 1/2	3 mois	Angine initiale			Antibiotiques Phénèrgan Cortisone Salicylate	2 mois
3. CAMPANA et RONCONI 1956	7 ans		Abcès dentaire	Microadénopathie Hépatomégalie légère		Pyramidon Antibiotiques A.C.T.H. Antihistaminiques Phémylbutazone	5 mois

					pharyngées		associés et complications			
24. FANTUZZI et GRANATA	5 ans	3 mois	+	A.S.L. : 3 250 u/cm	Anémie : 3.200.000 GR.	Antibiotiques Salicylate sans résultat Phénylbutazone effet positif	Guérison	1 mo		
25. TOSCANO et SPINELLI	17 mois	1 an		A.S.L. : 3 333 u/cm		Cortisone	Guérison			
26. WISSLER 1958	5 ans	21 mois		E.C.G. : onde T biphasique en II négative en III	Péricardite Ascite, Oedème Hépatomégalie Grippe Syndrome de Cushing dû au traitement	Cortisone	Exitus après la grippe	Pas d'autopsie		
27. LOTTI	2 ans 1/2	8 mois		A.S.L. : 3 100 u/cm	Endocardomyocardite Splénomégalie	A.C.T.H. Pénicilline Butazolidine	Guérison			

	de la	maladie	pharyngées		associés et complications		
8. TROUS-SIER	5 ans	6 ans		A.S.L. : 3 550 u/cm ³	S.S.	Phénylbutazone Deltacortisone	6 mois
9. ROTTINI 1958	4 ans	13 mois		A.S.L 1.250 u/cm ³	Pleurésie Bloc sino-auriculaire transitoire	Salicylate Cortisone	Guérison
10. DENYS et PROVIS		9 ans			Conjonctivite Adénopathies cervicales	Pénicilline	
11. GILLOT 1959	5 ans	3 mois	+	Alpha2 globulines élevées Pas de cellules L.E. Moelle normale	Syndrome méningé	Pénicilline Streptomycine Gantrisine Prednisone	Guérison

	de la	maladie	pharyngées	labcatoire	associés et complications		
2. SPARTA 1959	15 mois	6 mois		Biopsie ganglionnaire : hyperplasie des éléments Foie : nécrose prolifération des histiocytes		Antibiotiques Cortisone Salicylate	Limitation des articulations tibiotarsiennes et du carpe
3. BERNHEIM 1960	12 ans	10 mois	+	Alpha2 globulines : 9,2 g/o Moelle : réaction granuleuse jeune	Tachycardie à 160 SS au 2ème EICG Splénomégalie Hydarthrose du genou gauche	Extencilline Prednisone A.C.T.H.	Guérison
	6 ans $\frac{1}{2}$	1 an			Agranulocytose Staphylococcie maligne de la lèvre supérieure	Pénicilline Dectancyl Salazopyrine	Guérison

	de la	pharyngées	LABORATOIRE	LIQUÈS	associés et complications		
4. WESTER-MARK 1960	4 ans	7 ans	+	Phénomène LE négatif Biopsie musculaire pas d'altérations A.S.L. : 3 4.000 u/cm ³	Cortisone	Guérison	
5. ZARDINI 1960	3 mois	40 jrs.	+		Diarrhées Oedème de la face	Guérison	2 mois
6. CAMERINI 1960	26 ans	2 mois $\frac{1}{2}$	+	A.S.L. : 3 125 u/cm ³		Guérison	1 an
7. SCHIAVINI et TOSCANO 1960	11 ans			A.S.L. : élevées		Maladie de STILL	
8. NOWAK 1961	7 ans	5 ans		Hypersensibilité Allergique d'origine alimentaire	Myocardite	Guérison	1 an

		mala- die	pharyngées		associés et complications	
9. BOUREL et coll.	10 ans	4 ans		A.S.L. : 10 à 20 u/cm ³	Cortisone Salicylate	Améliora- tion Crises d'évolu- tion cour- tes et spontané- ment ré- gressives
10. BRETTE et coll.	25 ans	17 mois	+	Alpha2 glo- bulines augmentées Pas de cel- lules LE	Cortisone Salicylate Triamcino- lone	Reste su- jet à des poussées fébriles V.S. reste élevée
11. GENOVA et OLIVI	7 ans	15 mois	+	A.S.L. : 3 800 u/cm ³	Antibioti- ques Salicylate Cortisone	Déforma- tion des articula- tions tibiotar- siennes et carpometa- carpiennes

nom	âge	date	maladie	complications	traitement	évolution	
2. GIROUD 1961	2 ju- meux 2 ans	18 ans	Angine dé- terminant les pous- sées	I. Pouvoir histamino- protecteur du sérum nul: A.S.L. : 3 80 u/cm ³ 2. A.S.L. : 3 320 u/cm ³	Crise abdomi- nale Atteinte réna- le discrète	Phénylbuta- zone Prednisonne Terramycine: Phénylbuta- zone Echec de la prednisonne	Pas de séquelles après 18 ans
3. RUSESCU	8 ans 12 ans	4 mois 10 mois			Anémie : 3.000.000 GR.	Salicylate sans effet Prednisonne Pyramidon Prednisonne Antitubercu- leux	Maladie de: STILL Maladie de: STILL
	10 ans	1 an		Réaction à la tubercu- line positive Calcifica- tions hilaires Tests de Waalser-Rose et au latex négatifs		Prednisonne	Maladie de: STILL
	2 ans 8 mois	3 mois		Fibrinogène 9 g%		Prednisonne	Guérison
							: 2 moi

	de la : malade	pharyngées	laboratoire	signes associés et complications	
1. FONTAN VERGER et BATTIN 1962	2 ju- meux de 2 ans	5 ans	I. A.S.L. ₃ 960 u/cm ³ Alpha2 glo- bulines augmentées Réaction cutanée aux saccharomy- cès positive	Céphalées Douleurs abdominales Vomissements Nausées Splénomégalie	Une fois corticothé- rapie action net- te lors d'une pous- sée plus importante. En général aucun trai- tement
			2. A.S.L. ₃ 120 u/cm ³ Réaction à l'allergène oxyure et au candida positives Pouvoir capillaro- toxique du sérum très positif.	"	"
5. HOHENHAU- ET et STUHR 1963	3 mois	20 mois	Seulement 31% de neutrophiles	Bronchite	Action de la predni- sone à partir de 21 mois
					Guérison

	: mala- die	: pharyngées	: associés et complications		
. DIGILIO	1. 11 ans $\frac{1}{2}$	+	Splénomégalie Polyadénopathies cervicales et inguinales	Gentisate de soude Cortisone Antibiotiques	Guérison : 8 ans
	2. 7 ans $\frac{1}{2}$	+	Polyadénite diffuse	Pyramidon Gentisate de soude Antibiotiques A.C.T.H.	Guérison : 7 ans
	3. 2 ans 7 mois		Pleurésie Péricardite Polyadénite diffuse	Méthylprednisolone	Guérison : 3 ans
	4. 11 ans 10 mois	+	Petites condensation pulmonaires Splénomégalie		Toujours poussées de fièvre
	5. 18 mois	+	Bronchopneumonie Pleurésie Micropolyadénopathies	Triamcinolone Bétaméthasone	"

	malade	malade	malade	complications			
6. DIGILIO	6. 10 ans	évolue	+	A.S.L. : 3 330 u/cm ³	Splénomégalie	Bétaméta- sone Chloroquine:	Tou- jours en traï- temen
	7. 3 ans	évolue	+	Gammaglobu- lines 20,5% A.S.L. : 3 2.500 u/cm ³	Anémie : 3.000.000 GR.	Deltacorti- sone Métylpred- nisolone Chloroquine:	"
7. DUVAL 1963	6 ans	18 mois	+	A.S.L. : 3 320 u/cm ³	Vomissements	Prednisonne	Guérison : 1 an
	2 ans ¹ / ₂		Otite	A.S.L. : 3 120 u/cm ³ Protéus Pyocyanique et staphylo- coque blanc à la ponc- tion du si- nus maxillaire	Transpiration abondante	Prednisonne pas d'ac- tion A.C.T.H. effet positif Pénicilline:	
	14 ans	6 mois	+	A.S.L. : 3 240 u/cm ³ Fibrinogène 7 g% Protéus et Staphyloco- que blanc dans la gorge	Petit SS Cystite à protéus	Prednisonne Colimycine	Guérison : 3 moi

	maladie	pharyngées	complications		
1. BOUISSEAU 1964	11 ans	5 mois	+	Coeur agrandi à la radio	SS à la pointe du coeur A.C.T.H. Prednisone Guérison 3 ans
2. CALO	3 ans	10 mois		CRP +++ Alphaglobulines en augmentation Radio : coeur agrandi Altérations de l'ECG	Péricardite Rythme de galop transitoire Dexamétasone Antibiotiques Maladie de STILL
3. CALZOLA-RI 1964	12 ans	15 mois	+	CRP +++ A.S.L. : 3 400 u/cm ³	Hématurie Guérison 2 mois
	4 ans	5 ans	+	A.S.L. : augmentées	Exitus
	7 ans	2 ans $\frac{1}{2}$		CRP +++ Alpha2 globulines élevées	Cortisone Guérison 4 ans
	12 ans	10 mois		CRP +++ A.S.L. : 3 400 u/cm ³	Hépatosplénomégalie Prednisone Antibiotiques Pyramidon Guérison

[illegible]

DESCRIPTION CLINIQUE

La première description clinique du syndrome a été faite par WISSLER à la suite de ses six observations en 1944. Depuis différents auteurs ont contribué à compléter la symptomatologie de la maladie par leurs publications. Mais si plusieurs écoles reconnaissent l'entité de cette affection, celle-ci n'est pas considérée comme telle dans les pays anglo-saxons. Pour cette raison on ne peut apprécier la fréquence de ce syndrome de façon précise.

Le syndrome de WISSLER-FANCONI est assez rare et en 1965 WISSLER avait eu connaissance de 89 cas parmi lesquels il compte ses 20 cas personnels. La plupart des publications, à part celle de HOMMA à TOKYO viennent d'Europe centrale, d'Allemagne, de Suisse, de France, d'Italie et de Scandinavie.

Le début de la maladie se situe le plus fréquemment entre 2 et 10 ans. On retrouve cependant ce syndrome chez le jeune enfant mais rarement chez le nourrisson.

Cette affection est très rare chez l'adulte : BRETTE a cité le cas d'une jeune femme de 25 ans, DIGILIO cite CAMERINI au sujet d'un malade de 26 ans, GIROUD observe ce syndrome chez deux jumeaux de 20 ans dont les premiers signes, il est vrai, seraient apparus à l'âge de 2 ans.

La répartition par âge au début de la maladie, parmi les cas que nous avons relevés dans les différentes publications, se résume par le tableau suivant :

de 0 à 2 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans	au dessus de 10 ans
5 cas	20 cas	27 cas	18 cas

Les deux sexes sont également touchés.

ETIOLOGIE.

Sur le plan étiologique on a émis jusqu'ici que des hypothèses.

"Le plus vraisemblable est un mécanisme allergique déclenché par des infections de natures diverses" écrit WISSLER.

"Qu'une allergie infectieuse soit le plus souvent à sa base est fort possible car des épisodes infectieux, angine en particulier, en marquant le plus souvent le début" : BERNHEIM.

En effet, la moitié des auteurs soulignent que leurs malades étaient sujets soit à des affections des voies respiratoires supérieures, soit à des angines.

Le phénomène initial était :

- une otite pour le cas 4 de WISSLER, pour le cas 2 de DUVAL
- un abcès dentaire dans le cas 3 de WISSLER, dans le cas de CAMPANA et RONCONI
- une parotidite ourlienne dans le cas de GILLOT.

Des infections d'un autre type peuvent être à la base de la maladie :

dans une de nos observations il s'agit d'un abcès de la nuque; dans le cas 3 de DUVAL on mentionne une cystite.

Le cas de la tuberculose est à la limite de l'infection et de l'allergie, si dans le cas 6 de WISSLER elle a été à l'origine de l'affection, le cas de BALLOWITZ est particulier : celui-ci

affirme avoir guéri son malade en quelques semaine par une cure de désensibilisation à la tuberculine.

Le caractère allergique est parfois plus net :

Chez GRISLAIN : la maladie débute à la suite d'une deuxième injection de rappel de vaccin antidiphtérique et tétanique faite par erreur; DIGILIO cite le cas d'une petite malade chez laquelle chaque poussée est provoquée par l'ingestion d'une substance contenant du pyramidon; enfin WISSLER pense qu'une piquûre d'insecte serait à l'origine de l'affection pour un de ses malades.

L'hypothèse d'un facteur déclenchant à caractère hormonal a été retenue : CORCOS cite le cas d'une fillette chez laquelle l'apparition des premières règles à l'âge de 13 ans a marqué le début de l'affection; on note cependant que depuis l'âge de 8 ans, cette petite fille était sujette à des allergies digestives.

BRETTE et TIVOLET ont observé cette affection chez une jeune femme de 25 ans après une grossesse.

Certains malades présenteraient par leurs antécédents familiaux un terrain favorable :

trois des malades de NORDIO ont un des membres de leur famille qui est sujet à des manifestations allergiques type asthme ou urticaire,

le père et les deux frères de la petite malade de CORCOS sont asthmatiques,

la mère d'un des malades de DIGILIO est atteinte de polyarthrite chronique évolutive.

SIGNES CLINIQUES

Signes cardinaux.

Les signes cardinaux sont la fièvre, les exanthèmes, les manifestations articulaires, un signe biologique : la leucocytose.

La fièvre.

La fièvre est élevée, atteignant facilement 39 à 40°. Elle peut débuter par une élévation brusque de température à 40°, mais on remarque parfois un début plus progressif en un à deux jours avec fièvre oscillant entre 37°5 et 38°5 : cas de GILLOT, deuxième cas de BERNHEIM (1952).

Lors des poussées la fièvre est pseudo-palustre, avec variations voisines de trois à quatre degrés au cours d'une même journée.

C'est une fièvre qui peut durer des semaines, qui persiste souvent alors que les éruptions s'effacent (BERNHEIM). Elle n'est pas influencée par les antibiotiques ni le plus souvent par le salicylate de soude. Elle est tenace et réapparaît aussi longtemps que dure l'affection.

La poussée de fièvre a en général la même durée pour chaque malade au cours des différents accès : 6 jours pour la malade de GRISLAIN, entre 10 et 20 jours pour le cas de FONTAN et VERGER (1948); ces deux derniers auteurs ont établi le résumé qui suit :

1ère poussée	10 jours	Température : 39°
2ème poussée	15 jours	Température : 38°
3ème poussée	10 jours	Température : 38°
4ème poussée	20 jours	Température : 39°5
5ème poussée	10 jours	Température : 38°.

Parfois la fièvre est moins typique, les variations de température sont moins importantes au cours de la journée et au cours de la poussée : oscillations entre 37°5 et 38°5. Il semble que la fièvre soit en relation avec l'intensité des autres manifestations cliniques : chez les deux jumeaux de GIROUD l'affection évolue depuis 18 ans sans jamais laisser de séquelles la fièvre oscille entre 37°8 et 38° elle atteint assez rarement 39°.

On observe parfois des frissons lorsque la fièvre monte et des sueurs profuses lors de la chute de celle-ci. Dans notre première observation la température est élevée allant le soir jusqu'à 40° avec rémissions matinales et crises de sudation nocturne. Dans le cas de BOUREL la deffevescence de la fièvre se fait en deux jours avec sueurs profuses.

Les exanthèmes.

Les exanthèmes sont fugaces : ne durent parfois que quelques heures. Ils débutent quelquefois après la montée de la température et dépassent assez souvent la durée de la poussée de fièvre.

Les éruptions sont polymorphes, variant dans leurs aspects et leur topographie suivant les malades et même chez un seul malade au cours des accès successifs.

L'exanthème est de nature très diverse :

- morbilliforme très souvent
- rubéoliforme
- papuleux
- rarement scarlatiniforme
- de type annulaire, circiné dans le cas de BOUREL prenant l'image d'une poussée d'urticaire, GARBY, MAGGIONI et SECANTI. Larges placards polycytiques :

D'OELNITZ, prenant la forme d'érytème rhumatismal de Besnier : GRISLAIN et même d'une "éruption polymorphe faite surtout de nodosités enchassées dans le derme, se laissant mobiliser facilement sur les plans profonds " : CAUSSADE.

On trouve des éléments purpuriques : FONTAN et VERGER, des pétéchiies, de petites ecchymoses, des télangiectasies : CAUSSADE.

Chez des malades de CORCOS, D'OELNITZ et GRISLAIN l'éruption est prurigineuse. DIGILIO et D'OELNITZ notent de la desquamation à la suite de l'exanthème. Parmi les différentes observations publiées, nous décrirons à titre d'exemple les manifestations cutanées observées par FANCONI, TOSCANO et D'OELNITZ. La malade de FANCONI a présenté successivement des exanthèmes annulaires, à type d'urticaire, rubéoliforme, composée de grosses macules, scarlatiniforme. Les éruptions ne duraient que quelques heures et ont évolué pendant les trois épisodes fébriles de la maladie. Dans le cas de TOSCANO il s'agissait d'exanthème érythématopapuleux prurigineux puis d'éruption morbilliforme, scarlatiniforme à grosses macules et de purpura.

Pour D'OELNITZ, les érythèmes procèdent par poussées successives, présentant deux types différents :

- un type morbilliforme fugace, à la face, au niveau du tronc, ce sont au contraire de larges placards érythémato-squameux, à contours nets et géographiques très prurigineux. Ils persistent pendant quelques jours et laissent après eux pendant quelques temps des zones pigmentées qui s'effacent lentement".

Normalement les muqueuses ne sont pas atteintes, cependant BERNHEIM signale dans une de ses observations la présence d'un éranthème de toute la muqueuse buccale et des gencives.

Il note encore un oedème fugace type oedème de Quincke associé aux éruptions cutanées.

L'exanthème peut être suivi de lésions nécrotiques cutanées : aux genoux, aux chevilles, à la face dorsale de l'avant-bras dans le cas de CAUSSADE. Celui-ci signale un syndrome de Raynaud atteignant le pouce, l'index et le médus de la main gauche, les trois derniers doigts de la main droite.

Les manifestations articulaires.

Les arthralgies sont mobiles, fugaces, sans aucune symétrie.

Elles atteignent de préférence les grosses articulations genou, poignet, épaule, cheville, parfois les petites articulations de la main et du pied, plus rarement la colonne vertébrale.

La polyarthrite se traduit le plus souvent par des douleurs vives et fugaces. Il arrive fréquemment que les articulations atteintes soient tuméfiées, chaudes et douloureuses, même parfois qu'il y ait impotence fonctionnelle.

Dans les 70 cas que nous avons relevés, où la nature exacte des manifestations articulaires a été précisée, on a observé :

Arthralgies	: Arthralgies	: Arthralgies	: Arthralgies
simples	: + tuméfaction	: + tuméfaction	: + tuméfaction
	:	: + douleur	: + douleur
	:	: + chaleur	: + chaleur
	:	:	: + impotence
	:	:	: fonctionnelle
28 cas	: 27 cas	: 8 cas	: 7 cas.

La localisation et le degré de l'atteinte articulaire sont variables d'un accès à l'autre chez un même malade :

dans le cas 2 de WISSLER : arthralgie sans tuméfaction, du genou et du coude, puis secondairement tuméfaction du genou,

dans le cas 4 : successivement douleurs articulaires, tuméfaction et rougeur de la tibio-tarsienne gauche, du genou droit, des articulations du pied gauche et des mains.

La polyarthrite suit généralement la fièvre et les exanthèmes, mais il peut y avoir accès fébrile et éruptions non suivies de manifestations articulaires.

Dans l'observation de GAVINI et ARENA il y a des arthralgies fugaces des membres inférieurs au moment où la fièvre est la plus élevée.

BERNHEIM signale une hydarthrose du genou; DIGILIO : une tuméfaction des parties molles périarticulaires correspondant à la région du carpe droit, une petite tuméfaction du genou gauche où on note un ballotement de la rotule.

Enfin on n'observe en général aucune anomalie osseuse à l'examen radiologique. Néanmoins JAMBON et BERTRAND ont constaté une légère décalcification. Ces polyarthrites régressent sans laisser de séquelles.

Autres signes cliniques.

On les trouve très fréquemment associés à la symptomatologie classique.

Les signes cardiaques.

Dans de nombreux cas on entend un souffle systolique à l'auscultation.

Le plus souvent on retrouve une péricardite, quelquefois une myocardite : cas de NOWAK, NORDIO, rarement une endocardite : LOTTI.

WISSLER signale des extra-systoles chez un de ses malades, BERNHEIM une tachycardie à 160 battements par minute, ROTTINI un bloc sino-auriculaire transitoire. Nombreux sont les auteurs qui observent des anomalies passagères de l'électrocardiogramme.

Les signes pleuro-pulmonaires.

On les retrouve assez souvent, sous forme :

- d'épanchements pleuraux : MONNET, un de nos cas,
- de pleurésie bilatérale : GARBY,
- de pleurésie purulente : DENYS,
- de bronchopneumonie : TOSCANO,
- de pneumonie : GARBY.

Le foie.

Une hépatomégalie a été constatée dans quelques cas. Nous l'avons retrouvée chez des malades de WISSLER, CAMPANA et RONCONI, CALZOLARI et dans un de nos cas soit 5 fois sur les 86 observations de nos tableaux.

Des atteintes hépatiques ont été décrites plusieurs fois mais on ne sait si elles sont dûes à la maladie ou à des thérapeutiques généralement très intenses.

Nous avons relevé un subictère chez le malade d'ARENA, un ictère franc dans le cas de DENYS, KEMP et NORDIO.

La rate.

La splénomégalie est un peu plus fréquente que l'hépatomégalie.

La rate est percutable chez le malade de GRISLAIN, elle est palpable chez deux cas de WISSLER, chez celui de TROUSSIER, la splénomégalie est plus franche dans les observations de FANCONI, LOTTI, D'OELNITZ, CALZOLARI, SPARTA.

Les adénopathies.

Elles existent dans la moitié des cas, mais elles ne sont pas très importantes. FONTAN et VERGER notent des adénopathies banales et fugaces chez un de leurs malades. Pour D'OELNITZ ce sont des polyadénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Le syndrome hémorragique.

Du purpura a été signalé par CAUSSADE, FONTAN et VERGER, BOUSSEAU.

Du melaena par CALZOLARI.

Les douleurs abdominales et les troubles digestifs.

On retrouve souvent des nausées et des vomissements, de la diarrhée.

Un des cas de GIROUD ainsi qu'un de nos cas ont été sujets à une crise abdominale simulant un abdomen aigü.

L'atteinte rénale.

Elle est assez fréquente : 10 cas sur 86 l'ont présentée : elle est en général discrète : GIROUD, KEMP.

GRISLAIN trouve des traces d'albumine et une cystite associée.

DENYS a observé une albuminurie avec cylindrurie, MONNET une albuminurie avec cylindrurie et leucocyturie, BERNHEIM dans ses deux observations des signes de néphrite aiguë, GILLOT et CALZOLARI une hématurie.

DIGILIO note des traces d'acétone dans les urines d'un petit malade de 18 mois.

Le malade de LOJACOMO a présenté une atteinte rénale franche : "notre malade a présenté d'abord une symptomatologie de glomérulonéphrite aiguë (hématurie, cylindrurie, hyperazotémie) et, un peu plus tard un tableau typique de syndrome néphrotique (albuminurie élevée, oedèmes importants, hypercholestérolémie, augmentation des alpha2 et des bêta globulines)".

Les céphalées.

Elles ont été citées plusieurs fois.

Les signes biologiques.

La leucocytose.

La leucocytose avec polynucléose neutrophile élevée est un signe caractéristique de la maladie. Dans la majorité des cas on trouve un chiffre de 15.000 à 30.000 GB/mm³. DENYS a trouvé les valeurs les plus hautes avec 52.000 GB/mm³, GILLOT avec 50.000, WISSLER et GENOVA avec 44.000.

WISSLER a résumé les valeurs relevées dans les différentes publications par le tableau qui suit :

de 10.000 GB.	11 à 15.000	16 à 25.000	21 à 25.000	+ de 30.000
5 cas	12 cas	12 cas	17 cas	15 cas

Le pourcentage des polynucléaires est en moyenne de 85%, il peut atteindre facilement 95% : WISSLER, FANCONI, 93% : TOSCANO 92% : MONNET 91%, MAGGIONI et SECANTI. Cependant on peut observer des chiffres moins élevés comme dans le cas 4 de WISSLER : 25 à 55%.

Sur les 27 observations colligées par RONDINI : 6 ont moins de 70% de polynucléaires, 11 ont entre 70 et 85%, 10 entre 85 et 95%.

Les éosinophiles sont souvent augmentés atteignant 11% des globules blancs chez un malade de WISSLER.

Les globules rouges.

Une anémie de degré moyen, normo ou hypochrome est fréquente. Le nombre de globules rouges se situe en général autour de 3.000.000 par mm^3 . Une anémie très accentuée : 1.500.000 GR. est observée par DENYS.

Les plaquettes.

STROM signale une thrombocytopénie à 68.000.

Dans les autres cas le nombre des plaquettes est normal.

La vitesse de sédimentation.

Elle est toujours élevée et reste élevée même après la disparition des signes cliniques. Nombreux sont les chiffres de 70 - 80 à la première heure, 100 - 120 à la deuxième heure. Dans le cas de DENYS la vitesse de sédimentation est de 90/155, dans celui de CAMPANA et RONCONI de 130/150.

Les protéines sériques.

- Le fibrinogène est augmenté dans la plupart des cas. Il atteint quelquefois des valeurs élevées : 9,2 g. pour 1.000 chez le malade de BERNHEIM, CAUSSADE 9,9 g%, RUSESCU 7,9 g%.

- L'électrophorèse des protéines.

Les protéines totales ont une valeur normale. Par contre les globulines sont la plupart du temps augmentées : cas de DENYS : globulines alpha1 5,7%, alpha2 11,6%, bêta 11,4%, gamma 23,1%, cas de TOSCANO : globulines alpha1 4,6%, alpha-2 10,6%, bêta 9,2%, gamma 21,1%.

Ces chiffres avec une augmentation modérée des alpha2 et des gamma-globulines traduisent un syndrome inflammatoire sans spécificité.

- La C réactive protéine avait des valeurs très élevées à chaque fois qu'elle a été recherchée : CALZOLARI, LOJACOMO, STROM, dans nos observations.

Les antistreptolysines O.

Elles sont augmentées dans la plupart des cas, mais modérément.

On a trouvé des valeurs extrêmes : 10 à 15 u/cm³ chez BOUREL, 80 u/cm³ chez GIROUD, d'une part et 1.250 u/cm³ chez ROTTINI, d'autre part.

Les tests cutanées.

Le caractère allergique du syndrome de WISSLER-FANCONI a amené à rechercher des allergies cutanées chez les malades. FANCONI a obtenu une réaction cutanée très importante à la suite d'un vaccin streptococcique, une intra-dermo réaction à la toxine staphylococcique a été positive dans le cas D'OELNITZ, et FONTAN, VERGER et BATTIN ont remarqué une réaction au saccharomycès chez l'un de leurs jumeaux, à l'allergène oxyure chez l'autre.

Les tests cutanés à la tuberculine ont été positifs dans les cas de WISSLER, RUSESCU et de BALLOWITZ.

Le pouvoir histamino-protecteur du sérum était nul chez un des malades de GIROUD.

La plupart des auteurs italiens ont étudié le pouvoir capillarotoxique du sérum et ont trouvé des valeurs élevées.

Les tests de Waaler-Rose et au latex étaient toujours négatifs.

On a jamais constaté le phénomène LE.

Les hémocultures se sont toujours révélées négatives, les différents sérodiagnostics n'ont jamais donné de résultats positifs.

Quelques biopsies ont été pratiquées.

La moëlle osseuse :

"Elle présente une réaction granuleuse jeune considérable avec des grains très anormaux au niveau des myelocytes et des promyelocytes...

La plasmocytose est très marquée et on pourrait l'interpréter dans le sens d'une maladie de Bouillaud si la constation d'une lingée granuleuse très anormale ne contredisait cette interprétation. Il s'agit d'une moëlle d'infection aiguë. "BERNHEIM 1960 (cas n° 1).

Modification hyperplasique de la série blanche à l'examen du myelogramme : RONDINI , FANTUZZI et GRANATA.

Réaction granuloblastique : MONNET

Moëlle d'infection aiguë : MUSSO.

Mais plusieurs fois la moëlle était normale.

Les ganglions.

"Il y a une hyperplasie importante des éléments propres des sinus, ceux-ci sont dilatés et riches en cellules réticulaires. On trouve des phénomènes hémorragiques au niveau de la corticale et la présence de nombreux éléments cellulaires du type hémohistioblaste, normoblaste et myelocyte" : SPARTA.

"Il existe une réaction inflammatoire globale, portant à la fois sur la trame réticulaire et sur les tissus lymphoïdes... Cet aspect correspond à une inflammation subaiguë sans caractère particulier" : biopsie du docteur REILLY effectuée sur un ganglion d'un des malades de DUVAL.

Les biopsies de muscle n'ont rien montré d'anormal.

La peau.

FONTAN : "la biopsie pratiquée au niveau d'un placard érythémateux n'a montré qu'une discrète infiltration dermique : riche en polynucléaires éosinophiles. Epithélium sensiblement normal. Dans le derme, on note seulement une tendance à l'infiltration au voisinage des annexes cutanées, mais infiltration peu dense,

surtout lympho-histiocytaire, parsemée de nombreux polynucléaires éosinophiles. Pas de lésions vasculaires".

CAUSSADE : Cas particulier par la gravité des lésions cutanées qui sont allées jusqu'à la nécrose aseptique et à l'escarre et qui ont comporté un syndrome de Raynaud, trois biopsies ont été faites au cours de l'évolution :

- la première au début d'une poussée :
"altérations discrètes (tissu conjonctif dense) et d'aspect non inflammatoire",
- la deuxième au moment le plus grave, sur une papule hémorragique :
"Nécrose fibrinoïde du conjonctif dermique superficiel, sans infiltrats à polynucléaires témoins d'inflammation, ni endartérite, preuve d'infection. Par conséquent, processus histologique reproduisant les caractères essentiels de l'allergie cutanée (nécrose granuleuse intra-dermique, fragmentation des fibres collagènes élastiques)",
- la troisième, à la convalescence, sur une macule résiduelle :
"Epiderme et derme superficiels normaux. Disparition des lésions de nécrose. Dans l'hypoderme, les lésions du conjonctif se traduisent par un infiltrat inflammatoire à lymphocytes et plasmocytes avec un petit nombre d'éosinophiles et d'histiocytes".

"Au total, le fait original a été une nécrose granuleuse intradermique, noyée dans une réaction inflammatoire aspécifique, de type rhumatismal avec infiltration polymorphe périvasculaire sans endartérite. Tous ces signes sont ceux de l'allergie cutanée".

Les pièces d'amygdalectomie ont été quelquefois examinées.

Chez le malade de FANCONI on ne retrouve que des signes d'amygdalite chronique.

Chez le malade n° 3 de DUVAL : "l'examen histologique d'un reliquat lymphofide amygdalien montra, outre un aspect papillomateux de l'épithélium, avec concrétions cryptiques, une réaction inflammatoire, très dense par places; faites de cellules lymphoconjonctives et de cellules réticulaires, sans aucun polynucléaire".

atopsie.

Dans le premier cas de WISSLER, qui est mort à la suite d'un traitement au nirvanol on a fait une autopsie et on a trouvé : "un coeur agrandi, des adhérences péricardiques lâches, au niveau de l'endocarde des valvules souples et libres...

Au point de vue histologique : péricardite fibreuse subaiguë. Infiltrations rares de neutrophiles, quelques éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes et une plus grande quantité d'histiocytes pâles dans la myocarde. De pareilles infiltrations, également rares, dans la capsule de Glisson et un peu plus nombreuses dans le tissu interstitiel du rein, surtout autour des veines. Des infiltrations plus lâches, à cellules rondes dans les capsules des différentes articulations.

Le cartilage est intact. Nulle part de nodules d'Aschoff ou des images rappelant le rhumatisme. La pneumonie interstitielle avec pleurésie fibrineuse, ainsi que l'hyperplasie de type inflammatoire des ganglions et de la rate, peuvent être le résultat de la maladie terminale due au nirvanol".

Nous avons noté ici la fréquence des principaux signes cliniques et biologiques des observations dont nous avons eu connaissance.

Fièvre	100%
Exanthème	100%
Manifestations articulaires	100%
Signes cardiaques	20%
Signes pleuro-pulmonaires	15%
Atteinte hépatique	6%
Atteinte splénique	12%
Adénopathies	10%
Atteinte rénale	11%
Syndrome hémorragique	3%
Douleurs abdominales et troubles digestifs	5%
Céphalées	3%
Leucocytose	100%
Vitesse de sédimentation élevée ..	100%
Augmentation des A S L O	50%.

EVOLUTION

L'évolution de la maladie se fait sous forme de poussées plus ou moins identiques à l'accès initial. Il y a des cas qui évoluent d'un seul tenant, ils sont rares, d'autres récidivent pendant une ou plusieurs années.

La majorité des cas n'ayant été décrits que dans les 20 dernières années, il est difficile d'apprécier la durée exacte de la maladie. Cependant la durée d'évolution des cas que nous avons pu relever dans la littérature se résume par le tableau suivant :

de 1 mois :	1 à 3 mois :	3 à 6 mois :	6 mois-1 an :	1 à 3 ans :	3 à 5 ans :	+ de 5 ans :
4 cas :	8 cas :	14 cas :	18 cas :	19 cas :	7 cas :	9 cas :

En 1961 GIROUD observe le cas de deux jumeaux dont la maladie évoluait depuis 18 ans, ceci est exceptionnel. La majorité des cas évoluent en 3 mois à 3 ans.

Lorsque la durée de l'évolution est inférieure à 1 mois il n'y a en général qu'une seule poussée.

L'intervalle entre les différents accès est plus ou moins long, pendant ce temps l'état des enfants est satisfaisant. La durée de cette période, exempte de tous signes cliniques est très variable.

STROM observe 4 accès en trois mois d'évolution, BOUISSEAU 4 en 5 mois, CORCOS 2 accès séparés par 6 semaines de bien-être le tout ayant duré deux mois.

GRISLAIN compte 36 poussées en 3 ans chez sa malade.

Par contre GENOVA et OLIVO ne signalent que 2 poussées en 4 ans chez leur malade.

Les rechutes sont le plus souvent provoquées par ces mêmes facteurs qui étaient à l'origine des premières manifestations de la maladie. Ce sont en général des infections rhinopharyngées. Les deux accès de la malade de CORCOS ont suivi les périodes menstruelles. Dans le cas des deux jumeaux de FONTAN et VERGER ce sont des facteurs psycho-affectifs qui déclenchent les poussées.

Au point de vue clinique bien souvent le premier accès n'est pas très typique, la symptomatologie se complète fréquemment lors des différentes rechutes. A la fin de l'évolution les poussées sont de plus en plus espacées, elles durent moins longtemps, les signes cliniques sont plus estompés : la fièvre qui montait facilement à 40° ne dépasse plus 38° - 38°5, les éruptions sont plus fugaces.

Ceci est net dans l'observation de GRISLAIN dont nous ferons un bref résumé :

trois jours après une injection de rappel de vaccin antidiphtérique et tétanique faite par erreur :

- un premier accès avec fièvre entre 39° et 40° et diarrhée
- un deuxième accès avec fièvre à 40°, arthralgies généralisées, fugaces et mobiles
- un troisième accès avec fièvre à 40°, arthrite avec rougeur, gonflement et impotence fonctionnelle (chevilles, genoux, doigts, orteils), une tachycardie
- au quatrième accès la symptomatologie se complète : fièvre à 39 - 40°, éruption très prurigineuse, arthralgies, tachycardie, vomissements, céphalées, leucocytose, vitesse de sédimentation de 110/145, fibrinogène à 8,25 g%

- au cinquième accès on observe en outre une grosse rate
- au sixième accès un rythme cardiaque à 3 temps.

Sur les 36 poussées que la maladie a eu en 3 cas on a signalé :

- 34 fois de la température
- 31 fois une éruption prurigineuse : exanthème urticarien ou érythème rhumatismal de Besnier
- 21 fois des arthralgies : celles-ci ne sont plus constatées après le 24ème accès.

Cas de DENYS (1958).

La maladie commence en 1949 : à l'âge de 2 ans. Elle évolue jusqu'en 1955, pendant 7 ans, sous forme de poussées fébriles, avec fièvre oscillante, atteignant 39 - 40° une à trois fois par jour, des poussées durent trois à quatre semaines. Durant ces périodes, qui se reproduisent à intervalle de un à trois mois, l'état général décline fortement. Les poussées fébriles s'accompagnent souvent d'érythèmes fugaces urticarien ou morbilliforme, de conjonctivite, d'adénopathies cervicales et parfois d'arthralgies peu accusées.

Le pronostic est en général bon malgré les signes cliniques souvent alarmants à la période aiguë. La guérison est habituelle et elle se fait sans séquelles articulaires ni cardiaques.

WISSLER, dans son cas n° 3 a observé une Subsepsis allergiqua chez un enfant de 9 ans, l'affection a duré 3 mois et a guéri. WISSLER a pu revoir cet enfant pendant les 20 années qui ont suivi cette poussée, il n'y a eu ni séquelles ni rechutes. MAGGIONI et SECANTI ont décrit cette affection chez un enfant de 11 ans, celle-ci a évolué pendant 6 semaines et, 8 ans après il n'y avait jamais eu d'autres poussées. DIGILIO a pu suivre pendant plusieurs années les malades qu'il a traités : trois enfants de 11 ans $\frac{1}{2}$, 7 ans $\frac{1}{2}$ et 3 ans $\frac{1}{2}$ chez lesquels l'affection a duré

respectivement 20 jours, 13 mois et 11 mois; ces trois derniers cas ont évolué vers la guérison totale et ont été revus après 8 ans pour le premier, 7 ans $\frac{1}{2}$ pour le second, 4 ans pour le troisième.

GIROUD n'observe aucune séquelle après 18 ans d'évolution chez des jumeaux de 20 ans.

Il faut toutefois remarquer que dans un bon nombre de cas le temps d'observation a été trop court et que les contrôles n'ont pas été effectués avec assez de recul.

Ceci empêche de conclure de façon définitive.

Cependant l'évolution n'est pas toujours aussi favorable : il persiste :

- des douleurs passagères des articulations : WISSLER 1947
- une limitation des articulations tibio-tarsiennes et du carpe : SPARTA
- des déformations des articulations tibio-tarsiennes et métacarpophalangiennes : GENOVA OLIVI
- des poussées fébriles et une vitesse de sédimentation élevée : BRETTE
- une leucocytose à 18.000 GB. et une vitesse de sédimentation à 30/60 malgré l'absence de signes cliniques depuis plusieurs mois, dans notre deuxième observation.

Parmi les différentes publications que nous avons consultées nous avons relevé 49 guérisons, 7 fois une évolution vers la maladie de STILL, 2 fois vers une polyarthrite chronique évolutive et 5 décès. Cette dernière éventualité est due soit à une complication de la maladie: grippe pour le cas de WISSLER en 1958, une bronchopneumonie pour celui de TOSCANO, un syndrome hémorragique

respectivement 20 jours, 13 mois et 11 mois; ces trois derniers cas ont évolué vers la guérison totale et ont été revus après 8 ans pour le premier, 7 ans $\frac{1}{2}$ pour le second, 4 ans pour le troisième.

GIROUD n'observe aucune séquelle après 18 ans d'évolution chez des jumeaux de 20 ans.

Il faut toutefois remarquer que dans un bon nombre de cas le temps d'observation a été trop court et que les contrôles n'ont pas été effectués avec assez de recul.

Ceci empêche de conclure de façon définitive.

Cependant l'évolution n'est pas toujours aussi favorable : il persiste :

- des douleurs passagères des articulations : WISSLER 1947
- une limitation des articulations tibio-tarsiennes et du carpe : SPARTA
- des déformations des articulations tibio-tarsiennes et métacarpophalangiennes : GENOVA OLIVI
- des poussées fébriles et une vitesse de sédimentation élevée : BRETTE
- une leucocytose à 18.000 GB. et une vitesse de sédimentation à 30/60 malgré l'absence de signes cliniques depuis plusieurs mois, dans notre deuxième observation.

Parmi les différentes publications que nous avons consultées nous avons relevé 49 guérisons, 7 fois une évolution vers la maladie de STILL, 2 fois vers une polyarthrite chronique évolutive et 5 décès. Cette dernière éventualité est due soit à une complication de la maladie: grippe pour le cas de WISSLER en 1958, une bronchopneumonie pour celui de TOSCANO, un syndrome hémorragique

avec hématurie pour celui de CALZOLARI, une insuffisance cardiaque pour celui de LOJACOMO, soit à une complication du traitement : décès par intolérance au Nirvanol dans la première observation de WISSLER.

FORMES CLINIQUES

Cas particulier : le nourrisson.

WISSLER (1965) mentionne le cas d'un enfant de 9 mois.

Cet enfant a eu une seule atteinte avec fièvre et éruptions maculaires, la leucocytose était de 18.000 GB/mm^3 avec 57% de polynucléaires neutrophiles et 3% d'éosinophiles, la vitesse de sédimentation de 45/88. Cet accès a duré 3 semaines et, 7 ans après il n'y avait pas eu de rechutes.

ZARDINI a décrit le cas d'un nourrisson de 5 mois.

Celui-ci a présenté une fièvre élevée avec agitation, une éruption érythématopapuleuse au visage et aux membres supérieurs des douleurs aux mouvements passifs des articulations, mais sans tuméfaction articulaire. La leucocytose était de 28.000 GB. sans polynucléose neutrophile nette, la vitesse de sédimentation était de 30/71.

Malgré un traitement anti-infectieux la fièvre a persisté et très vite l'état de l'enfant fut compromis : anorexie, fonte du pannicule adipeux, déshydratation. Un traitement énergique a aussitôt été institué : cardiotoniques, réhydratation, antibiotiques, vitamines, prednisone. Après dix jours de traitement on a vu apparaître un syndrome de Cushing, on a été obligé d'arrêter la prednisone. Ceci a amené la disparition de l'oedème. On a prescrit du pyramidon, l'état général s'est amélioré, l'appétit est revenu, la fièvre a baissé. Au bout de 22 jours la fièvre et l'éruption ont complètement disparu.

Il n'y a eu aucune séquelle.

HOHENAUER et STUHR décrivent le cas d'un ancien prématuré (1.700 g.).

Pendant les premiers mois de sa vie l'enfant a fait de nombreuses infections, une rougeole à 7 mois, puis un exanthème de type urticarien avec polyadénopathies importantes, bronchite et poussées de fièvre qui ont amené l'hospitalisation à l'âge de 9 mois. Jusqu'à 21 mois on a observé 25 poussées de fièvre accompagnées de diarrhées et de perte de poids.

L'exanthème était tantôt urticarien, tantôt papulaire, ou morbilliforme.

La leucocytose était de 10.000 GB/mm^3 avec 28% de polynucléaires neutrophiles aux premiers mois, plus tard de 17.000 GB/mm^3 avec 31% de polynucléaires.

La prednisone donnée à 16 mois n'a eu aucune action, c'est seulement à 21 mois que le traitement aux corticoïdes a commencé à agir.

WISSLER, en 1965, est amené à cette conclusion : le pourcentage relativement bas des polynucléaires neutrophiles et la mauvaise réaction à la prednisone paraissent particuliers au cas du nourrisson.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic d'un syndrome de WISSLER-FANCONI ne peut être établi que par les symptômes cliniques. Il n'y a ni signe pathognomonique, ni examen biologique ou histologique caractéristique de cette maladie. Le diagnostic positif n'est basé que sur les signes suivants : fièvre, exanthèmes fugaces, douleurs articulaires et leucocytose avec polynucléose neutrophile; on peut y ajouter l'inéfficacité des antibiotiques et l'action nette des corticoïdes dans la plupart des cas.

Le diagnostic différentiel comprend :

- le rhumatisme aigu.

Ces deux affections ont en commun la polyarthrite fébrile récidivante, souvent précédée par une infection rhinopharyngée. Dans les deux cas la polyarthrite est mobile et fugace, atteignant de préférence les grosses articulations, mais aussi les petites.

L'atteinte du péricarde se retrouve dans les deux affections, tandis que les lésions du myocarde sont rarement mentionnées dans le syndrome de WISSLER, celles de l'endocarde ne sont jamais observées, et les séquelles cardiaques sont inexistantes.

Dans les formes de rhumatisme articulaire aigu que l'on observe actuellement, les éruptions sont devenues exceptionnelles. Elles sont de type marginé, avec plaques cuivrées, arrondies, cernées d'un liseré rouge, apparaissant d'abord sur le tronc, associés ou non à du purpura. Cette forme d'érythème est également constatée dans la Subsepsis allergica, la plupart du temps elle n'est pas localisée de façon déterminée et elle est accompagnée d'autres manifestations cutanées chez le même malade ; le cas de FONTAN et VERGER a présenté successivement : un érythème de Besnier, maculo-papuleux et urticarien.

La lésion particulière du rhumatisme articulaire aigu : le nodule d'Aschoff n'a jamais été trouvé dans le syndrome de WISSLER-FANCONI.

Enfin l'action nette, antipyrétique et analgésique du salicylate de soude caractéristique de la maladie de BOUILLAUD ne s'observe pas dans la Subsepsis.

la maladie de STILL.

Pour les auteurs anglo-saxons et, pour de nombreuses écoles, la Subsepsis allergica ne serait que la phase de début de la maladie de STILL. D'après nos statistiques cette éventualité ne s'est produite que dans environ 10% des cas.

Le début de la polyarthrite de STILL se situe plus tard que celui de la Subsepsis : entre 4 et 7 ans. Il est en général insidieux, avec arthralgies et un peu de fièvre et, plus rarement des éruptions.

Les deux affections se traduisent par des poussées successives, coupées de rémissions, et, ce n'est qu'au bout de quelques accès sur le tableau clinique est complet. Mais dans la polyarthrite de STILL les arthropathies sont symétriques, il y a des modifications osseuses à l'examen radiologique. L'atrophie musculaire est précoce, intense, et donne avec les tuméfactions articulaires un aspect caractéristique.

L'anémie est constante, elle est souvent modérée.

Alors que le pronostic de la Subsepsis est en général bon, on observe une guérison complète dans 70% des cas, celui de la maladie de STILL est plus réservé : des séquelles articulaires et des troubles de la croissance persistent souvent malgré le traitement.

La polyarthrite chronique déformante et ankylosante.

Elle ne pose de diagnostic que lorsque son début est fébrile.

La plupart du temps le début est insidieux, sans fièvre et, pendant longtemps une seule articulation est touchée. Puis d'autres articulations s'enraidissent à leur tour, on observe d'abord un gonflement synovial et un épanchement intra-articulaire.

A la radiographie la déformation des extrémités osseuses est nette, on note des profilérations ostéophytiques, des ponts osseux.

L'atrophie musculaire est importante, la peau est sèche.

Il n'y a pas d'exanthèmes ni d'atteinte cardiaque. La formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation est parfois un peu augmentée.

La maladie évolue d'un seul tenant et pendant des années vers la grande ankylose polyarticulaire.

Sans traitement l'enfant est complètement immobilisé par une ankylose douloureuse, il est cachectique et grabataire et peut être sujet à une amylose viscérale. Actuellement le traitement permet de limiter l'ankylose.

Nous avons réuni en un tableau les signes caractéristiques de ces quatre dernières affections.

	: Rhumatisme	: Polyarthrite	: Maladie	: Syndrome de
	: articulaire	: déformante et	: de STILL	: WISSLER-FANCO
	: aigu	: ankylosante		
	: rare avant	: après 6 ans	: avant 6ans	: avant 10 ans
	: 3 ans			
re	: irrégulière	: dans 50% des	: fréquente,	: accès pseudo-
		: cas	: continue	: palustres
			: ou inter-	
			: mittente	
thème	: rare type Lei-	: 0	: fugace,	: +++ fugace
	: ner ou Besnier		: polymorphe	: polymorphe
iculations	: arthralgies	: destruction	: parfois	: arthralgies
	: fugaces	: articulaire,	: ankylose	: gonflement
		: proliférations	: séquelles	: pas de
		: ostéophytiques	: après plu-	: séquelles
		: ankylose	: sieurs	
			: années	
ur	: généralement	: 0	: parfois	: souvent périoc
	: atteint		: endocar-	: dite pas de
			: dite	: séquelles
énomégalie	: inconstante	: 0	: très fré-	: inconstante
			: quente	
glions	: 0	: 0	: très aug-	: augmentés de
			: mentés	: façon irrégul-
				: lière
esse de	: élevée	: normale ou un	: peu élevée	: élevée
imentation		: peu élevée		
L O	: augmentées	: 0	: augmentées	: + ou - augmen
cocytose	: ++	: 0	: +	: +++ 20.000 à 30.000 GB/mm ³
mie	: +	: (+) ou 0	: constante	: + normo ou hypochrome
icylate	: action carac-	: pas d'action	: pas d'ac-	: pas d'action
	: téristique		: tion	
ticofides	: action positi-	: action positive	: action	: action nette
	: ve		: positive	
ibiotiques	: action positi-	: pas d'action	: pas d'ac-	: pas d'action
	: ve		: tion	
nostic	: dépend des	: guérison possi-	: guérison	: guérison de
	: séquelles	: ble avec séquel-	: possible	: règle
	: cardiaques	: les si traite-	: grâce aux	
		: ment	: corticoïdes	

On peut discuter encore :

- Une maladie périodique.

Elle se manifeste, chez les adultes jeunes, juifs originaires d'Afrique du Nord, par des poussées fébriles, de type pseudopalustre, des polyarthrites, une splénomégalie. On observe parfois : "des manifestations cutanées à type d'infiltration cellulodermique en nape, rosée, éphémère, très douloureuse, au niveau du dos et surtout de l'abdomen" (SEGUIER).

Les crises douloureuses simulant un abdomen aigu caractérisent cette maladie.

- Un lupus érythémateux.

Dans 80% des cas il atteint la femme entre 20 et 40 ans.

Il évolue par poussées successives, avec fièvre et lésion cutanées. Les exanthèmes peuvent être voisins de ceux du syndrome de WISSLER-FANCONI : urticaire, érythème polymorphe, pétéchies.

La polysérosite du lupus érythémateux disséminé se traduit non seulement par une péricardite, mais aussi par une polyarthrite parfois par une pleurésie ou une ascite; les symptômes abdominaux sont souvent importants : douleurs, hépatomégalie. L'atteinte rénale est fréquente.

L'apparition du caractéristique placard lilas et la découverte des cellules LE de Hargraves imposent le diagnostic.

- Une méningococcémie à type pseudo-palustre.

Les accès fébriles sont quotidiens ou séparés par des intervalles d'apyrexie plus ou moins longs. Des arthralgies des grosses articulations et des érythèmes papulo-maculeux ou polymorphes accompagnent généralement des crises fébriles.

L'hémoculture est l'examen capital pour le diagnostic.

Les sulfamides ont une action rapide, la pénicilline est efficace à la dose de 1 à 3.000.000 d'unités par 24 heures.

TRAITEMENT

La corticothérapie.

Elle est considérée par la plupart des auteurs comme la thérapeutique la plus appropriée.

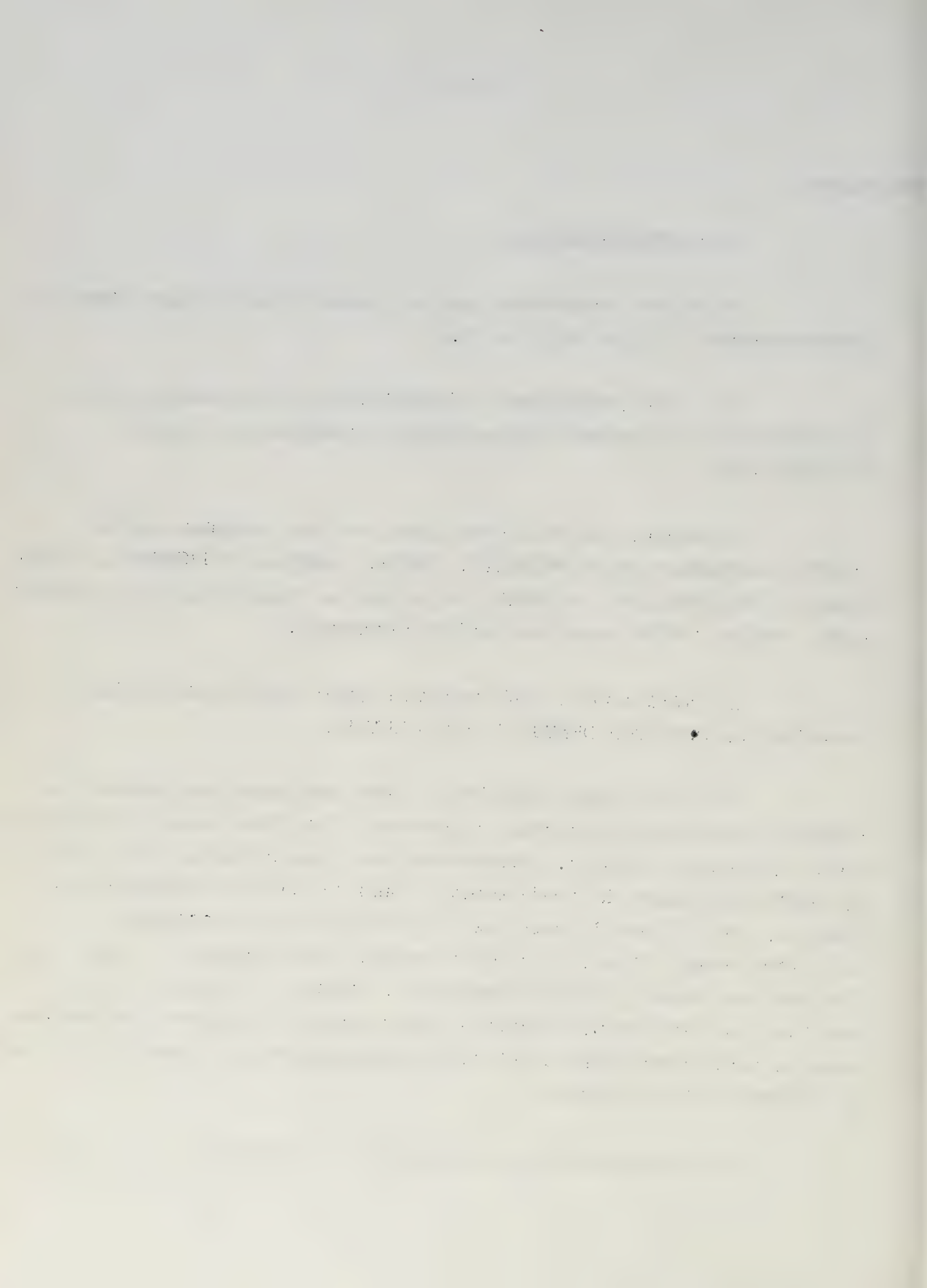
"Il faut considérer aujourd'hui le traitement par la prednisone et la dexaméthasone comme la méthode de choix".
WISSLER 1965.

Cependant de bons résultats ont été obtenus par de l'ACTH, notamment chez GRISLAIN, FORTE, CAMPANA et RONCONI, LOTTI. Dans le deuxième cas de DUVAL le malade ne réagit pas à la prednisone, seule l'ACTH a eu une action favorable.

La cortisone a été employée avec succès par WISSLER lui-même en 1958 par DENYS et par TOSCANO.

Le traitement doit être assez prolongé pour amener la sédation complète des signes cliniques, les doses administrées doivent être assez élevées. Nombreuses sont les rechutes dues soit à un arrêt prématuré du traitement : dans le cas de BOUISSEAU par exemple, soit à une diminution trop rapide de la posologie : CAUSSADE donne 150 mg. de cortisone par jour pendant 8 jours puis diminue les doses progressivement et, quand il atteint 50 mg. par jour la température remonte; dans notre troisième observation lorsque nous descendons à 10 mg. de prednisone par jour la vitesse de sédimentation augmente.

Les rechutes sont sensibles au traitement.



Les doses employées sont en général de 1 à 2 mg. par kg. et par jour pour la prednisone; elles peuvent aller jusqu'à 5 mg. par kg. et par jour. Pour l'ACTH la posologie est variable dans le cas de DUVAL 12 mg. d'ACTH par jour ont donné de bons résultats chez un enfant de 2 ans $\frac{1}{2}$; dans le cas de BOUISSEAU il a fallu 100 mg. d'ACTH par jour pour arriver à un effet positif.

L'action des corticoïdes sur la croissance de l'enfant ne peut pas être précisée dans le cas du syndrome de WISSLER-FANCON. Cette affection évoluant par poussées, les stéroïdes sont données de façon discontinue.

Parmi les complications du traitement nous avons observé dans plusieurs cas un syndrome de Cushing, chez un de nos malades une perforation pylorique.

On remarque que la corticothérapie n'est pas efficace chez le nourrisson : HOHENAUER et STUHR n'ont obtenu des résultats que dans la deuxième année.

Les médications anti-inflammatoires ont été les premières utilisées. Elles n'ont pas souvent apporté les résultats escomptés.

Les salicylés.

Médication classique des affections rhumatismales, ils ont été employés par la plupart des auteurs, ils n'ont eu aucun effet le plus souvent. Cependant dans le premier cas de CAUSSADE l'action du salicylate de soude est nette sur la température qui baisse en trois jours. Dans le cas de GRISLAIN le salicylate donne des résultats positifs dans les deux premières poussées.

Le gentisate de soude.

Il s'est avéré efficace dans plusieurs cas : ceux de MAGGIONI et SECANTI, TOSCANO, BERNHEIM le prescrit à la dose de 8 g. par jour chez un enfant de 12 ans, la guérison a été obtenue, il n'y a pas eu de rechutes.

L'irgapirine et l'antipirine ont été administrés à plusieurs reprises : MONNET obtient de bons résultats avec 2 g. d'antipirine par jour associés à 6 g. de salicylate de soude.

Le pyramidon a eu un effet net sur les signes cliniques dans les cas de WISSLER, CALZOLARI, MAGGIONI et SECANTI, DIGILIO.

La phénylbutazone.

Elle a été employée par plusieurs auteurs. On remarque que chez les deux jumeaux de GIROUD seule la phénylbutazone a donné des résultats alors que les corticoïdes n'avaient eu aucun effet.

Les antihistaminiques.

En s'appuyant sur la théorie allergique du syndrome de WISSLER, on a prescrit des antihistaminiques. BERNHEIM note une action bienfaisante de la prométhazine sur les éruptions.

Les antibiotiques.

Ils sont prescrits de façon systématique mais se sont avérés le plus souvent inefficaces. Cependant ils ne doivent pas être négligés car ils contribuent à la stérilisation d'un éventuel foyer infectieux. Ils sont associés dans la majorité des cas à la corticothérapie.

Les anti-paludéens.

Ils sont employés ici comme médication de relais des corticoïdes. Ils sont efficaces dans nos deux derniers cas, pour le premier nous ne pouvons pas encore nous prononcer. Nous avons donné de l'hydroxychloroquine à la dose de 600 mg. par jour.

Dans les différentes publications consultées nous n'avons trouvé un traitement par les anti-paludéens que chez DIGILIO. Celui-ci a obtenu de bons résultats avec 300 mg. de chloroquine par jour associés à 1 mg. de bétaméthasone dans un cas, avec 400 à 500 mg. de chloroquine par jour associés à de la méthylprednisolone dans un autre cas.

Des essais de désensibilisation à partir de germes trouvés au niveau de foyers infection ont été tentés.

FANCONI, D'OELNITZ et DENYS ont obtenu une réaction nette avec des auto-vaccin streptococciques.

BALLOWITZ a entrepris chez son malade une cure de désensibilisation par la tuberculine en commençant par des doses infimes (10^{-8} mg. de tuberculine vieillie), le malade a guéri en quelques semaines.

L'exérèse des foyers infectieux, en particulier amygdalectomies et extractions dentaires, causes présumées du syndrome de WISSLER est conseillée par la plupart des auteurs. On n'a pas observé de résultats probants.

Enfin FONTAN, VERGER et BATTIN en 1962 ont préféré s'abstenir de tout traitement chez deux jumeaux atteints de subsepsis. Une seule fois cependant, lors d'une poussée à symptomatologie bruyante ils ont administré des corticoïdes, ceci sans action particulièrement nette.

PATHOGENIE

En 1944 WISSLER retient l'hypothèse d'une réaction "hyperergique" à une septicémie a minima. Une infection locale : otite, angine, abcès dentaire par exemple aurait provoqué la dissémination des germes dans l'organisme et la réaction de celui-ci. La fièvre serait élevée et ondulante comme dans les septicémies. Cependant les germes ne peuvent être retrouvés, n'existant pas à une concentration suffisante dans le sang. Cette dissémination bactérienne relativement faible atteindrait un organisme sensibilisé qui répond par des réactions de défense exagérées : exanthèmes, arthralgies, éosinophilie, comme dans la maladie sérique.

Depuis, étant donné la constante négativité des hémocultures et l'inactivité des antibiotiques dans la maladie, toute idée de septicémie semble avoir été écartée par la plupart des auteurs.

Dès 1952 BERNHEIM écrit : "Sa pathogénie semble bien être allergique. L'éosinophilie même inconstante, le caractère mobile et fluxionnaire des atteintes articulaires et de l'exanthème plaident en faveur de cette étiologie. Il faut bien reconnaître que, vu sous cet angle, le syndrome de WISSLER-FANCONI rappelle étrangement certains rhumatismes allergiques que l'on observe de temps à autre chez l'enfant et qui ne se différencient de lui que par l'absence d'éruptions. Celle-ci n'est jamais spécifique, quelque soit sa morphologie : les éruptions de type les plus variés peuvent non seulement se rencontrer au cours de la maladie de Bouillaud et de la maladie de STILL, mais encore au cours de toutes les septicémies subaiguës, de toutes les maladies infectieuses non exanthématiques (typhoïde, mononucléose infectieuse ou d'allergies banales. La fièvre qui lui est associée n'est pas un argument en faveur d'une infection, car des manifestations typiquement allergiques, comme les accidents sériques en présentent.

Nous inclinons à croire que l'antigène responsable à son origine dans une infection locale, probablement au niveau du rhinopharynx."

Cette dernière éventualité est retrouvée dans la majorité des publications : dans 60% des cas que nous avons relevés, nous avons trouvé une infection des voies respiratoires supérieures mais le rôle du streptocoque n'a jamais pu être affirmé. L'infection peut avoir d'autres localisations : une cystite dans un des cas de DUVAL, un abcès de la nuque dans un de nos cas. Ce pourrait être une maladie infectieuse : parotidite ourlienne dans le cas de GILLOT.

Le cas de GRISLAIN s'apparente à la maladie sérique par son origine : l'affection a commencé à la suite d'une injection supplémentaire de vaccin anti-diphtérique et tétanique.

Le phénomène initial chez le malade de CORCOS a été l'apparition des premières règles.

En 1962, FONTAN, VERGER et BATTIN proposent de "séparer les observations publiées jusqu'à ce jour en deux types, les unes relevant probablement d'une étiologie infectieuse et pouvant être légitiment rapprochées du rhumatisme articulaire aigu et surtout de la maladie de STILL, suivant la conception des auteurs suisses; les autres au contraire de plus longue durée, évoluant toujours en effet sur plusieurs années sans jamais faire la preuve clinique ni biologique de l'origine infectieuse des poussées, relevant sans doute d'un mécanisme allergique d'une autre nature et pouvant être considérée comme l'expression d'un processus d'auto-immunisation tissulaire très particulier."

Nous avons retrouvé, dans plusieurs publications, un terrain propice à une réaction allergique : antécédants familiaux d'asthme, d'urticaire, de psoriasis, chez le malade lui-même allergies digestives ou médicamenteuses, poussées d'urticaire (D'OELNITZ), asthme dans la suite de l'évolution (FANCONI).

Lors des examens biologiques : une éosinophilie a été souvent retrouvée notamment dans le cas n° 2 de WISSLER : 8,5% d'éosinophiles, dans le cas n° 6 : 11% d'éosinophiles. Chez un des jumeaux de GIROUD le pouvoir histaminoprotecteur du sérum est nul; le pouvoir capillarotoxique du sérum est très augmenté chez un des malades de FONTAN et VERGER. D'après WISSLER : KUSTER et POTHMANN ont trouvé une précipitine dans le sérum à la période d'état de la maladie; cette précipitine réagit avec des extraits alcooliques de coeur humain; cette réaction a cessé lors de la guérison.

Dans les biopsies de CAUSSADE : "les signes histologiques sont ceux de l'allergie cutanée, faite d'oedème étendu, à des degrés divers à l'épiderme, au derme ou à l'hypoderme, à l'échelon cellulaire, soit l'oedème simple, soit oedème avec noyaux picnotiques, soit cytolasie complète".

Une biopsie de ganglion montre dans le cas de MUSSO, un infiltrat éosinophile à l'examen histologique. Le myelogramme montre dans le cas de MONNET une réaction granulocytaire.

Enfin FANCONI écrit en 1967 : "il s'agit d'une maladie réactionnelle du tissu conjonctif qui s'apparente aux collagénoses et qui répond aux critères qu'on exige d'ordinaire pour définir ces affections".

C'est une maladie réactionnelle inflammatoire dans laquelle l'atteinte mésenchymateuse est prédominante. Les corticoïdes ont comme dans toutes les collagénoses une action favorable, c'est un traitement de choix au début de la maladie comme au moment des crises.

NOSOLOGIE

L'entité du syndrome de WISSLER-FANCONI repose sur des critères précis. C'est une maladie qui se traduit par une fièvre prolongée, le plus souvent intermittente, un ~~exanthème~~ ~~fagace~~, ~~réci-~~divant, des arthralgies mobiles, une polynucléose neutrophile. Son évolution se fait en une ou plusieurs poussées, vers la guérison sans séquelles articulaires ni cardiaques. Il n'existe aucun signe pathognomonique permettant d'individualiser ce syndrome par rapport au rhumatisme articulaire aigu et à la maladie de STILL.

Nous avons vu dans le chapitre du diagnostic différentiel que si la symptomatologie du rhumatisme articulaire aigu et de la subsepsis est souvent semblable, il n'y a jamais d'atteinte cardiaque durable, ni de lésions de l'endocarde dans la seconde de ces affections. Il ne s'est présenté aucun cas de subsepsis évoluant vers la maladie de Bouillaud.

Les limites du syndrome de WISSLER-FANCONI et de la maladie de STILL sont plus difficiles à définir. Pour de nombreux auteurs la subsepsis allergica n'est qu'un mode de début de la polyarthrite rhumatoïde, ce qui est d'ailleurs le cas dans 10% des observations que nous avons rassemblées dans nos tableaux. Pour WISSLER la subsepsis allergica peut être considérée comme un syndrome autonome dans les cas où un intervalle notable existe entre la guérison présumée de celui-ci et le début d'une maladie de STILL.

Dans la maladie de STILL l'hépatosplénomégalie est plus marquée, l'anémie est constante, l'atteinte articulaire est symétrique et : " la tuméfaction essentiellement périarticulaire atteignant les parties molles, la limitation très précoce des mouvements de l'article nous ont paru des caractères constants des arthrites stilléennes". J. MARIE.

DELBARRE et AMOR ont réuni les différents symptômes des deux affections dans le tableau qui suit :

	: Maladie de STILL	: Syndrome de WISSLER-FANCONI
Age de début	: avant 6 ans	: avant 10 ans
Fièvre	: fréquente, continue : ou intermittente	: accès pseudopallustres
Rash	: +	: ++
Adénosplénomégalie	: ++	: +
Signes généraux	: ++	: +
Atteinte cardiaque	: +	: possible
Destruction articulaire	: + ou -, tardive	: rare, très tardive
Pronostic général	: mauvais avant les : corticoïdes	: bon
Guérison	: possible grâce aux : corticoïdes	: de règle sans séquelles : articulaires ni viscérales

Il faut donc un temps d'observation assez long pour affirmer le diagnostic de syndrome de WISSLER -FANCONI, pour que le tableau clinique de la Subsepsis apparaisse isolé.

En conclusion rhumatisme articulaire aigu, maladie de STILL et syndrome de WISSLER-FANCONI ont sans aucun doute des caractères communs et des origines voisines, pour JAMBON et BERTRAND; "selon le tissu sur lequel prédomine la réaction allergique, on peut schématiquement individualiser les types les plus purs : articulaires (maladie de STILL), coeur (maladie de BOUILLAUD), peau (Syndrome de WISSLER-FANCONI)".

... ..
... ..

... ..
... ..

... ..
... ..

... ..

... ..

... ..
... ..
... ..

... ..

CONCLUSIONS

L'étude de ces trois observations nous a amené à faire un bref historique du syndrome de WISSLER-FANCONI. C'est une affection assez rare puisque depuis 25 ans le nombre des cas publiés n'atteint pas la centaine.

Nous avons essayé de classer les différentes publications que nous avons pu rassembler en plusieurs tableaux, puis à l'aide de ceux-ci de dégager une étude clinique et biologique aussi complète que possible.

Si la nature allergique de cette maladie ne fait aucun doute, il est difficile de dégager une étiologie précise, une infection a été retrouvée dans bien des cas, mais lorsqu'il existe un germe dans le rhinopharynx il n'est pas toujours du streptocoque. D'autres allergènes peuvent être à l'origine de l'affection.

Le traitement du syndrome de WISSLER-FANCONI est difficile, l'extraction d'un foyer infectieux suffit exceptionnellement à amener la guérison, les antibiotiques sont inefficaces, seules les corticoïdes sont une thérapeutique de choix.

Ce syndrome a soulevé bien des discussions nosologiques. Son entité est contestée par de nombreux auteurs, notamment par les auteurs anglo-saxons. Ses limites sont difficiles à tracer, comme nous l'avons vu, il n'existe aucun signe pathognomonique et nombreux sont les symptômes cliniques associés aux signes cardinaux.

Nous pensons cependant, que lorsque l'on donne une définition stricte quant à sa clinique et à son évolution, le syndrome de WISSLER-FANCONI prouve son entité.

VU

STRASBOURG, le 19 JUIN 1968

Le Président de Thèse

Signature

Vu et approuvé

STRASBOURG, le 19 JUIN 1968

Le DOYEN DE LA FACULTE DE

J. STAHL

MEDECINE

Signature

J. CLAVERT.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Cas Cliniques	4
Tableaux des différents cas publiés jusqu'ici	19
Description clinique	20
- Signes cliniques	24
- Signes biologiques	31
- Evolution	39
- Formes cliniques	44
- Diagnostic différentiel	46
- Traitement	52
Pathogénie	56
Nosologie	59
Conclusions	61

BIBLIOGRAPHIE.

1. BALLOWITZ LG, FLEISCHAU R. u LOESCHKE A.
Erfolgreiche Desensibilisierung einer Subsepsis Allergica
tuberculose mit intraverrösen Tuberculin Einsprizungen.
Z. Kinderheilk 76 (1955) p. 586.
2. BERNHEIM M., GAILLARD L. et EYSSERIC M.
Le syndrome de WISSLER-FANCONI (discussion éthio-pathogéni-
que)
Pédiatrie 7 (1952) p. 229.
3. BERNHEIM M.
Maladie de WISSLER-FANCONI
Lyon méd. 38 (1960) p. 523-542.
4. BOUISSEAU J.
Un cas de syndrome de WISSLER-FANCONI
Arch. Franç. de Pédiatrie 21 (1964) p. 1.228.
5. BOUREL M., GOUFFAULT J., LENDIR P., PIROT F. et GUINEBRETTIERE J.
Fièvre, exanthème et polyarthrite rebelle. La maladie de
WISSLER-FANCONI.
Sem. hôpitaux 37 (1961) p. 1.295.
6. BRETTE R., THIVOLET J., SAINT PIERRE A.
Un cas possible de syndrome de WISSLER-FANCONI chez l'adulte.
Lyon méd. 7 (1961) p. 296-305.
7. CALO S. ed alt.
Considerazioni su un caso di sindrome di WISSLER-FANCONI
ad evoluzione stilliana.
Osped maggiore 59 (1964) p. 539-548.

8. CALZOLARI C. ed alt.
La malattia di WISSLER-FANCONI.
Riv. Clin. Ped. 74 (1964) p. 311-324.
9. CAMPANA A. e RONCONI G.
Sulla sindrome di WISSLER-FANCONI.
Clin. Ped. Bologna 43 (1961) p. 534.
10. CAUSSADE L., NEIMANN N., PIERSON M. et LACOMBES G.
Syndrome de WISSLER-FANCONI et ses déterminations cutanées.
Sem. des hôpitaux (Ann. de pédiatrie) 32 (1956) p. 3.861
11. CORCOS A. et HEURTEMATTE J.
Un cas de syndrome de WISSLER-FANCONI.
Arch. Franç. de pédiatrie 13 (1956) p. 218-221.
12. DELBARRE F. et AMOR B.
Le syndrome de WISSLER-FANCONI.
Monographies internationales de rhumatologie publiées par
F. DELBARRE et A. PEYLAN; morceaux choisis sur les rhuma-
tismes inflammatoires chroniques de l'enfant. Expansion
scientifique française 1967.
13. DENYS P.
Pseudosepsis allergica et maladie de CHAUFFARD-STILL.
Acta paediatrica belgica 9 (1955), p. 57.
14. DENYS P. et PROVIS P.
Pseudosepsis allergica.
Arch. Franç. de pédiatrie 15 (1958) p. 1.025-1.029.

15. DIGILIO G.

La sindrome di WISSLER e i suoi rapporti con l'artrite reumatoide.

Acta paediatrica lat. Reggio Emilia 16 (1963), p. I.

16. DUVAL J.

Le syndrome de WISSLER-FANCONI. Etude critique à propos de trois observations.

Thèse de Médecine PARIS (1963).

17. FANCONI G.

Über einen Fall von Subsepsis allergica WISSLER.

Helv. Paed. acta I (1946), p. 532.

18. FANCONI G.

La subsepsis allergica de WISSLER.

Monographies internationales de rhumatologie publiées par F. DELBARRE et A. PEYLAN. Morceaux choisis sur les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant. Expansion scientifique française (1967).

19. FANTUZZI B. e GRANATA G.

Contributo alla conoscenza della sindrome di WISSLER-FANCONI.

Minerva pediatrica 9 (1957) p. 807.

20. FONTAN A. et VERGER P.

Forme atypique de la maladie de STILL. "Subsepsis allergica, WISSLER-FANCONI".

Arch. Franç. de pédiatrie 5 (1948), p. 359.

21. FONTAN A., VERGER P. et BATTIN J.J.

Syndrome de WISSLER-FANCONI chez deux jumeaux univitellins de 7 ans évoluant depuis la première enfance.

Arch. Franç. de pédiatrie 17 (1962), p. 425.

22. GARBY L.

Subsepsis allergica WISSLER.

Acta paed. Scand. 54 (1965) p. 91-96.

23. GENOVA R. e OLIVI O.

La sindrome di WISSLER-FANCONI.

Clin. Pediat. Bologna 43 (1961), p. 534.

24. GILLOT F., CLAUSSE J. et LALAUNE P.

A propos d'un cas de syndrome de WISSLER-FANCONI
(Pseudosepsis allergica)

Pédiatrie 14 (1959), p. 543.

25. GIROUD M., OURYX C., VERRIER J. et FELIX M.

Maladie de WISSLER-FANCONI. Deux observations de longue
durée chez des jumeaux.

Pédiatrie 16 (1961), p. 599.

26. GRISLAIN J.R., LEMAIRE P. et GUILLON J.

Le syndrome de WISSLER-FANCONI existe-t-il?

Arch. Franç. de pédiatrie (1955), p. 843.

27. HOHENAUER C. u STUHR O.

Ein Fall von Subsepsis allergica im Säuglingsalter

Helv. Paed. Acta 18 (1963), p. 544.

28. JAMBON M., BERTRAND L. et SALVAING J.

Un cas de maladie de STILL plus érythème récidivant : ses
rapports avec le syndrome décrit par WISSLER.

Arch. Franç. de pédiatrie 7 (1950), p. 99.

29. KEMP G.

Zür Subsepsis hyperergica.

Z. Kinderheilk. 65 (1948), p. 417.

30. KOLB H.

Subsepsis allergica mit akuter Erythroblastopenia.

Z. Kinderheilk 75 (1954), p. 525.

31. KUSTER F. u POTHMANN F.J.

Zür Pathogenese des Sog "Subsepsis hyperergica" WISSLER.

Monastschrift für Kinderheilkunde 102 (1954), p. 13.

32. LOJACOMO F. ed alt.

La malattia di WISSLER-FANCONI. Osservazioni di un caso associato ad alterazioni renali.

Minerva pediatrica (1956), p. 515-519.

33. LOTTO F.

Contributo alla conoscenza della sindrome di WISSLER-FANCONI.

Clinica pediat. Bologna 40 (1958), p. 513.

34. MAGGIONI G. e SECANTI A.

Contributo alla conoscenza della subsepsis allergica di WISSLER.

Riv. Clin. Pediat. 57 (1956), p. 585.

35. MARIE J. et SEE G.

Traitement jormonal de la maladie de STILL.

Pédiatrie 20 (1955), p. 811.

36. MONNET P., DISSART, Melle. PACAUD, BERTRAND J. et VIALA J.J.

La maladie de WISSLER-FANCONI. A propos de deux observations.

Pédiatrie 9 (1954), p. 372.

37. NORDIO S. ed alt.

La malattia di WISSLER-FANCONI. Rapporti con il reumatismo cronico infantile.

Casistica della clinica pediatrica di Genova.

Minerva pediatrica (1964), p. 1377-1378.

38. NOWAK T.

Haemorrhag Exanthem Heamaturie und Polyzystische Degeneration der Nieren bei einer Fall von WISSLER-FANCONI.

Arch. Kinderheilk 165 (1962), p. 64.

39. D'OELNITZ A., FABRE L. et GIOVANNI P.

Une forme particulière de polyarthrite infantile : le syndrome de WISSLER-FANCONI.

Arch. Franç. de pédiatrie 7 (1950) p. 425-430.

40. RONDINI B.

Un caso di subsepsis allergica tipo WISSLER-FANCONI.

Clin. Ped. Bologna 34 (1952), p. 285.

41. ROTTINI B.

La sindrome di WISSLER-FANCONI.

Minerva pediatrica 10 (1958), p. 432.

42. RUSESCU et coll.

Relatările dintre sindromul WISSLER-FANCONI și poliartritele cronice ale copilului (boala STILL, poliartrita cronică evolutivă)

Medicina Interna 13 (1961), p. 1609-1615

43. SEGUIER F.

A propos d'une maladie bizarre dite périodique

Presse med. 61 (1953), p. 83.

44. SPARTA D.

Studio istologico su un caso di sindrome WISSLER-FANCONI ad evoluzione stilliana.

Acta paed. lat. Reggio Emilia 12 (1959), p. 197

45. STROM J.

WISSLER's syndrome

Acta paed. Scand. 54 (1965), p. 91-96.

46. TOSCANO F.

Subsepsis allergica tipo WISSLER-FANCONI
Osped Magg. Novara 7 (1953), p. 199.

47. TOSCANO F. e SPINELLI N.

Sindrome di WISSLER-FANCONI
Aggior. Pediat. 8 (1957), p. 371.

48. TROUSSIER D.

Contribution à l'étude du syndrome de WISSLER-FANCONI.
Thèse PARIS (1958).

49. WESTERMARK S.

WISSLER's syndrome. Report of a case.
Acta Paediatrica 49 (1960), p. 90-95.

50. WISSLER H.

Über eine besondere Form sepsisähnlicher Krankheiten
(Subsepsis hyperergica)
Mschr. Kinderheilk. 94 (1943), p. 1.

51. WISSLER H.

Subsepsis allergica
Helv. Paed. Acta 13 (1958), p. 405

52. WISSLER H.

Subsepsis allergica
Ergebnisse der inneren medizin und Kinderheilkunde
(1965), p. 202.

53. ZARDINI

Un caso di probabile sindrome di WISSLER-FANCONI in lattante
Agg. Ped. 2 (1960), p. 39.

46. TOSCANO F.
Subsopra allertica tipo WISSLER-PANCONI
Osped. Magg. Varese 7 (1953), p. 192.

47. TOSCANO F. e SPINELLI M.
Sindroma di WISSLER-PANCONI
Aggr. Pediat. 8 (1957), p. 371.

48. TROUSSIER D.
Contribution à l'étude du syndrome de WISSLER-PANCONI.
Thèse Paris (1956).

49. WESTENMARK S.
WISSLER's syndrome. Report of a case.
Acta Paediatr. Scand. 49 (1960), p. 90-92.

50. WISSLER H.
Über eine besondere Form septischer Krankheiten
(Subsopra hyperergica)
Mösch. Kinderheilk. 94 (1943), p. 1.

51. WISSLER H.
Subsopra allertica
Helv. Paed. Acta 13 (1958), p. 402.

52. WISSLER H.
Subsopra allertica
Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde
(1962), p. 202.

53. ZARDINI
Un caso di probabile sindrome di WISSLER-PANCONI in età
Abb. Ped. 2 (1960), p. 29.

